

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 10 月 7 日 (07.10.2004)

PCT

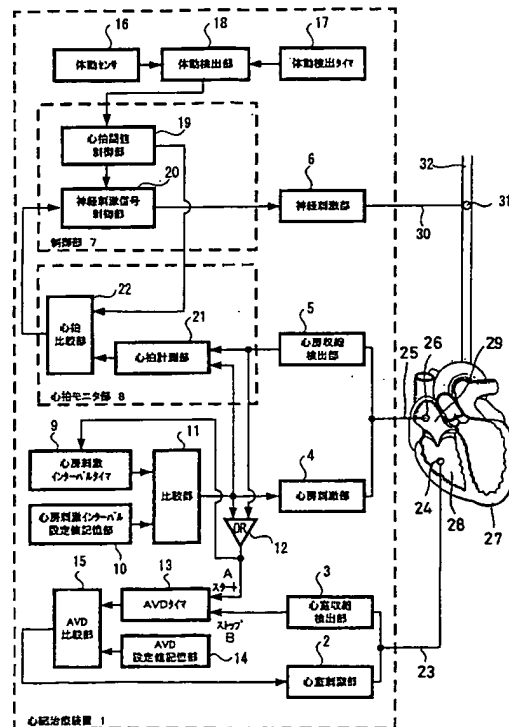
(10) 国際公開番号
WO 2004/084993 A1

- (51) 国際特許分類: A61N 1/39, 1/365
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/003766
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 19 日 (19.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-81017 2003 年 3 月 24 日 (24.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): テルモ株式会社 (TERUMO CORPORATION) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷 2 丁目 4 4 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 福井 美仁 (FUKUI, Yoshihito) [JP/JP]; 〒259-0151 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口 1500 番地 テルモ株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 角田 芳末, 外 (TSUNODA, Yoshisue et al.); 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 1 丁目 8 番 1 号 新宿ビル Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: HEART TREATMENT DEVICE AND HEART TREATMENT METHOD

(54) 発明の名称: 心臓治療装置及び心臓治療方法



- 16...BODY MOTION SENSOR
18...BODY MOTION DETECTION SECTION
17...BODY MOTION DETECTION TIMER
19...HEART BEAT THRESHOLD CONTROL SECTION
20...NERVE STIMULATION SIGNAL CONTROL SECTION
7...CONTROL UNIT
6...NERVE STIMULATION SECTION
22...HEART BEAT COMPARATOR SECTION
21...HEART BEAT MEASURING SECTION
8...HEART BEAT MONITOR UNIT
5...ATRIUM SYSTOLE DETECTOR SECTION
9...ATRIUM STIMULATION INTERVAL TIMER
10...ATRIUM STIMULATION INTERVAL PRESET VALUE STORAGE SECTION
11...COMPARATOR SECTION
4...ATRIUM STIMULATION SECTION
15...AVD COMPARATOR SECTION
13...AVD TIMER
A...START
B...STOP
14...AVD PRESET VALUE STORAGE SECTION
3...VENTRICLE CONTRACTION DETECTOR SECTION
2...VENTRICLE STIMULATION SECTION
1...HEART TREATMENT DEVICE

(57) Abstract: A heart treatment device and method for preventing mortal arrhythmia by detecting a motion or mental stress by means of a sensor and controlling vagus nerve stimulation. The heart treatment device has sensor means for sensing various biological information used for generating a signal representing the degree of excitation of a sympathetic nerve. According to the biological information collected by the sensor

[続葉有]



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

means, the heart rate threshold used for stimulation of a vagus nerve is adjusted. Further a nerve stimulation parameter for adjusting the intensity of stimulation of a vagus nerve in accordance with the degree of excitation of the sympathetic nerve of a patient is also adjusted.

(57) 要約: 運動やメンタルストレスをセンサによって検出し、迷走神経刺激を制御する事により、致死的不整脈の発生を予防することを目的とした心臓治療装置及び心臓治療方法であって、交感神経の興奮度を示す信号を発生するための各種生体情報を検知するセンサ手段を備え、このセンサ手段で検知した生体情報に基づいて、迷走神経の刺激を行う心拍数閾値を調整する。また、患者の交感神経の興奮度に応じて迷走神経の刺激の強度を調整するための神経刺激パラメータを調整する。

明細書

心臓治療装置及び心臓治療方法

技術分野

- 5 本発明は、迷走神経の電気刺激によって致死的不整脈の発生を予防する心臓治療装置及び心臓治療方法に関し、特に運動やストレスに応答して心拍パラメータの許容範囲を制御することを可能とするものである。

10 背景技術

- 図20A、Bは、心臓の構造図と心電図波形を示したものである。心臓は、二心房二心室で構成されている。心房は返ってきた血液をためる部屋、心室は血液を送り出す部屋である。血液は大静脈からの静脈血が右心房に入り、右心房から右心室を経て肺動脈へ送られる。肺で酸素を取り込んだ動脈血は肺静脈を経て左心房に入り、左心房から左心室を経て大動脈へ送られる。心室は心房に比べて筋肉が厚くなっており、また、血液の逆流を防ぐために、右心房と右心室、右心室と肺動脈、左心房と左心室、左心室と大動脈の間にはそれぞれ弁が設けられている。血液を送り出す心室の働きが悪くなった状態が心不全であり、多くは左心室の状態が悪くなる左心不全である。

- 心臓の拍動は個人差があるものの一日に約10万回を数える。そしてその拍動の度毎に微弱な電流を発するのでこの電流を検出することにより、心臓の状態を知ることができる。この心臓の状態の時間的変化を示すものが図20Bに示される心電図である。この心電図は、体表面に電極を付けて測定する通常の検診時のものであるが、基本的に数ミリボルトの振幅を持った複数の波から成り立っている。図示のように、まず、最初に来る波がP波であり、

これは心房（右心房と左心房）が脱分極するときの電流を表している。次に来る大きな波がQRS波と呼ばれる波で、心室が収縮して血液を全身に押し出すときに現れ、右心室では静脈血が肺動脈に、左心室では動脈血が大動脈に送り出される。T波は収縮した心室の筋肉が電氣的に回復するときの電流であり、この一連の波動推移は、心臓の筋肉が収縮してから、弛緩するまでの課程を電氣的に見たものである。

心臓の脱分極を表すP波の開始から心室の脱分極を表すQRS波の開始までの時間をPQ間隔といい、心室の脱分極を表すQRS波の開始から心室の再分極を表すT波の終わりまでの時間をQT間隔あるいはQT時間といっている。

突然死の中で特に心臓病に起因するものを心臓突然死といい、その数は国内で年間約5万人にのぼる。心臓突然死の直接的な原因は、致死的不整脈と呼ばれる、血行動態の破綻をきたす心室頻拍や心室細動の発生である。

心室頻拍では心室が発作的に異常に早く拍動し、心室細動では心室を構成する個々の筋繊維が無秩序に興奮を始めて心室全体として小刻みに震えるだけの状態となる。致死的不整脈が発生すると、心臓のポンプ機能が低下あるいは消失し、必要な血液を全身に送り出すことができなくなるため、脳血流の減少に伴う意識消失をきたし、直ちに適切な処置を施さなければ死に至ることもある。

このような心臓突然死のリスクを有する患者に対し、埋め込み型除細動器（ICD）を埋め込む治療が行われている。ICDは、心室頻拍や心室細動の発生を検出すると、心臓に対して電気ショックを与えることで、除細動を行うものである。しかしながら、ICDは心臓に異常が発生してから動作する、言わば対処療法の治療器であり、また、除細動のための大きな電気ショックが心臓

の組織に損傷を与える虞がある。

ところで、心臓活動は、自律神経系の支配を受けるが、自律神経系には交感神経系と副交感神経系があり、心臓の副交感神経系は迷走神経である。交感神経の活動が高まる（緊張する）と心活動（心拍数及び心拍出量）が上昇し、迷走神経の活動が高まると心活動（心拍数）は低下する。交感神経及び迷走神経における活動は、通常拮抗しており、心臓は適切な静止時心拍、約 70 拍／分を維持するように安定的に制御されている。すなわち、交感神経が緊張すると心臓に対して興奮的に作用するのに対し、迷走神経が緊張すると心臓に対して抑制的に作用する。

迷走神経の緊張は心拍数を低下させるが、心拍数の低下は、致死的不整脈を誘発する心室性期外収縮の発生を減少させ、また、心拍数低下に伴う心筋の酸素消費量の減少は、心筋の酸欠状態を予防あるいは改善して、心筋虚血や心筋梗塞とこれに伴う致死的不整脈の発生を防止する。

このような作用を利用して、最近、迷走神経の電気刺激を行うことにより心拍数の安定化をはかる心臓治療装置が提案されている（例えば、特許文献 1 参照）。この提案は、患者の心拍数が、患者の安静時の下限心拍数よりも低い許容範囲内に維持されるように、迷走神経の刺激周波数を制御するものである。

また、致死的不整脈を防ぐために、迷走神経に電氣的刺激を加える方法及び装置が提案されている（例えば、特許文献 2 参照）。この心臓不整脈を治療する装置は、心臓組織への刺激と迷走神経の刺激を通じて、心臓不整脈の予防あるいは停止と、心臓の適切な機能を維持することを目的としている。この心臓治療装置は、予め設定される頻拍の検出間隔閾値と、患者の拍動を比較するだけでなく、急性の心筋虚血を示唆する心電図の S T 部分（電圧）の変化と複雑な心室の頻拍に関連する他の要因も精査し、これに

に基づいて迷走神経への刺激を行うことによって頻拍を抑制することを可能としている。この心臓不整脈治療装置は、患者の心臓の心電図を連続的に測定する手段、該心電図の頻拍を示す特徴を検出する手段、一連の特性の記憶をイニシャライズする手段、1個
5 ないしそれ以上の電氣的刺激を患者の神経システムに供給する手段、該刺激行為の供給に続く心電図の一連の特性をイニシャライズする手段からなっている。

〔特許文献1〕

米国特許 USP 6,473,644 号公報

10 〔特許文献2〕

国際公開第 93/21824 号パンフレット (PCT/US93/00051)

発明の開示

迷走神経の過度な刺激は、生理的な心臓活動を抑制することによる違和感や不快感、心拍数の増加を小さく抑えることによる息切れ、動悸、易疲労感、心臓以外の臓器への影響として、例えば、胃酸、インスリン、グルカゴン等の過度な分泌による消化不良や悪心、あるいは、咳増加、咽頭炎、喉頭痙攣、知覚麻痺、呼吸困難、喘息既往の患者では喘息発作の誘発の問題があり、逆に迷走
15 神経への刺激が弱いと十分な効果が得られないという問題が相反してあり、状況に応じて心拍数を安定化する許容範囲と迷走神経刺激を制御することが望まれた。

特許文献1に記載のものは、装置の電子回路を動作させるために供給されるクロック信号を利用した簡易的な時計を内蔵し、この時計に基づき、予め設定された時刻、例えば、就寝時間や活動
25 時間に達すると、迷走神経刺激による心拍数安定化の許容範囲を、予め就寝時間や活動時間に対応付けられた範囲に変更することによって、心拍数安定化の許容範囲に日内変動を実現しようとする

ものである。しかしながら、通常の日常生活においても生活パターンは常に変動しているものであり、特に昼夜が逆転するような海外旅行を行った場合には全く対応できない。

また、特許文献 2 に記載のものは、心電図情報から S T 値（電圧）を検出して、その値が閾値を超えたか否かで神経刺激のトリガーを発し、頻拍や細動を事前に予防することを目的とし、迷走神経への刺激に伴う心拍数低下を克服するために迷走神経を刺激すると共に、患者の心拍数が許容範囲内となるように心臓に対して刺激を与えるものであるが、心拍数の許容範囲を状況に応じて制御することはできなかった。また、S T 値は、心筋の虚血状態や心筋の傷害の程度を示すものであり、更に、虚血の急性期には変化するが、慢性期においては正常レベルに戻るものであるため、S T 値に基づく神経刺激の制御では、日常に経験される様々な状況下での予防を実現することは困難であった。

致死的不整脈は、心筋梗塞や心筋症などの器質的心疾患患者に多く発生する。この致死的不整脈の発現には、自律神経興奮、特に交感神経緊張の亢進が強く関与していることが知られている。交感神経緊張の亢進は、心筋や刺激伝導系の自動能の亢進や、興奮の不応期を短縮させて、不整脈を引きやすくする。交感神経緊張の亢進の関与は、器質的心疾患患者の迷走神経興奮の減弱や日内変動の消失例で心臓突然死が多いとの報告からも示唆されている。

一般的に、交感神経緊張は、運動やメンタルストレスによって亢進する。特に器質的心疾患患者においては、心臓の器質的病変と交感神経緊張の亢進があいまって致死的不整脈発生の可能性を高くしている。

そこで、本発明は、運動やメンタルストレス等をセンサによって検出することによって、交感神経の緊張度を間接的に検出し、

検出した運動やメンタルストレス等から交感神経の興奮が激しいと判断された場合には、致死的不整脈の発生を予防するために、心拍数がより狭い範囲内に安定化するように迷走神経刺激を行う自発心拍数の上限レートを低くし、運動やメンタルストレス等から交感神経の興奮が小さく、致死的不整脈発生の可能性が少ないと判断された場合には、患者の違和感や不快感、あるいは、息切れ、動悸、易疲労感、更には、心臓以外の臓器への影響としての副作用を低減、あるいは回避するために、心拍数を収める範囲が広くなるように迷走神経刺激を作動させる自発心拍数の上限レートを高く制御することができる心臓治療装置を提供することを目的とする。

上記課題を解決し、本発明の目的を達成するため、本発明の心臓治療装置は、迷走神経を刺激する神経刺激信号を発生する神経刺激手段と、神経刺激手段により迷走神経を刺激する際の心拍閾値を設定する心拍閾値制御手段と、心臓の活動を計測する心拍計測手段と、心拍計測手段の出力と心拍閾値とを比較する心拍比較手段と、生体情報を感知するセンサ手段と、心拍閾値制御手段がセンサ手段の出力に応答して心拍閾値を制御することを特徴としている。

また、本発明の心臓治療装置は、心臓の活動の計測が心拍数の計測であり、心拍数が心拍閾値を超える場合に神経刺激手段が神経刺激信号を発生するか、または、本発明の心臓治療装置は、心臓の活動の計測は心拍間隔の計測であり、心拍間隔が心拍閾値を下回る場合に神経刺激手段が神経刺激信号を発生することを特徴としている。

更に、本発明の心臓治療装置は、センサ手段の出力に応答して神経刺激信号のパラメータを制御する神経刺激信号制御手段を備え、この神経刺激信号のパラメータとしては、パルス間周期、パ

ルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数の少なくとも1つ、もしくはこれらの中から選ばれる複数の組み合わせであることを特徴としている。

また、本発明の心臓治療装置は、センサ手段が、心室の収縮性を検出するものであり、この心室の収縮性としては、QT時間、心電図面積、前駆出時間、一回拍出量、心室圧力のいずれかであることを特徴としている。

更に、本発明の心臓治療装置は、センサ手段が体動をセンシングするもの、呼吸をセンシングするもの、あるいは血液をセンシングするものであることを特徴とする。

また、本発明の心臓治療装置は、迷走神経を刺激する神経刺激信号を発生する神経刺激手段と、神経刺激手段により前記迷走神経を刺激する際の心拍閾値を設定する心拍閾値制御手段と、心房の活動を計測する心拍計測手段と、心拍計測手段の出力と前記心拍閾値とを比較する手段と、心室の収縮性を感知するセンサ手段と、心房の活動に応答して計時を開始する房室遅延時間計測手段と、房室遅延時間計測手段の出力が所定の設定値を超えたときに心室の刺激を行う出力を発する房室遅延時間比較手段とを備え、センサ手段が心室刺激に伴って心室の収縮性の検出を行い、心拍閾値制御手段が該センサ手段の出力に応答して前記心拍閾値を制御することを特徴とする。

さらに、本発明の心臓治療装置は、心室の収縮性を感知するセンサ手段が、心電図センサであり、この心電図センサがQT時間センサ又は心電図面積センサのいずれかであることを特徴としている。

また、更に前記センサ手段の出力に応答して神経刺激信号のパラメータを制御する神経刺激信号制御手段を備え、この神経刺激信号のパラメータが、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パル

ス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数の少なくとも1つ、もしくはこれらの中から選ばれる複数の組み合わせであることを特徴としている。

- また、本発明の心臓治療方法は、生体情報を感知するステップ
- 5 と、心臓の活動を計測する心拍計測ステップと、心拍計測結果を心拍閾値と比較する心拍比較ステップと、この心拍比較ステップにより、心臓の活動が心拍閾値よりも早いと判断された場合に迷走神経を刺激するステップと、を有し、生体情報出力に応答して心拍閾値を変更するステップを有することを特徴としている。
- 10 そして、本発明の心臓治療方法においては、心臓の活動の計測が心拍数の計測であり心拍数が心拍閾値を超える場合に神経刺激信号を発生するか、あるいは心臓の活動の計測が心拍間隔の計測であり、心拍間隔が心拍閾値を下回る場合に前記神経刺激信号を発生することを特徴としている。
- 15 更に、本発明の心臓治療方法では、生体情報が心室の収縮性であり、この心室の収縮性が、QT時間、心電図面積、前駆出時間、一回拍出量、心室圧力のいずれかであることを特徴としている。
- また、本発明の心臓治療方法では、生体情報は患者の体動であるか、患者の呼吸に関するものであるか、あるいは患者の血液に
- 20 関するものであることを特徴としている。
- そして、更にこの生体情報に応答して神経刺激信号のパラメータを制御するようにしており、この神経刺激信号のパラメータが、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数の少なくとも1つ、もしくは
- 25 これらの中から選ばれる複数の組み合わせであることを特徴としている。

また、本発明の心臓治療方法は、心房の活動を計測して心拍を計測するステップと、心拍計測結果を心拍閾値と比較する心拍比

- 較ステップと、心拍比較ステップにより、前記心房の活動が前記心拍閾値より早いと判断された場合に迷走神経を刺激するステップと、心室の収縮性をセンシングするステップと、心房の活動に
5 応答して房室遅延時間の計時を開始するステップと、計時された房室遅延時間が所定の設定値を超えたかどうかを比較し、所定の設定値を超えたときに心室の刺激を行うステップと、心室刺激に伴って心室の収縮性の検出を行うステップと、心室の収縮性の情報に
10 応答して心拍閾値を変更するステップを有することを特徴とする。
- そして、本発明の心臓治療方法では、心室の収縮性をセンシングするステップが心電図センサによって行われ、この心電図センサとしては、QT時間センサ又は心電図面積センサのいずれかであることを特徴とする。
- 更に、本発明の心臓治療方法は、センサの出力に
15 応答して神経刺激信号のパラメータを制御するようにしており、この神経刺激信号のパラメータとしては、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数の少なくとも1つ、もしくはこれらの中から選ばれる複数の組み合わせが用いられることを特徴としている。
- 20 本発明の心臓治療装置及び心臓治療方法によれば、患者の交感神経の興奮度に応じて、迷走神経の刺激を行う際の、心拍閾値を調整することができるので、致死的不整脈の発生を予防するとともに、より生理的な患者自身の心臓活動を温存することができ、患者の運動耐用能を増加させ、神経刺激の副作用や心拍数が低下
25 しすぎることを回避することができる。すなわち、交感神経の興奮度が高い場合は、心拍数を狭い範囲内に安定化するように、迷走神経刺激を行う自発心拍数の上限レートを低くし、交感神経の興奮度が低く、致死的不整脈発生の可能性が少ない場合には、心

拍数を収める範囲が広くなるように迷走神経刺激を作動させる自発心拍数の上限レートを高く制御することができる。

図面の簡単な説明

5 図 1 は、本発明の第 1 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示した図である。

図 2 は、本発明の心臓治療装置に用いられる電極リード及び刺激電極の心臓への配置図である。

10 図 3 は、本発明の第 2 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示した図である。

図 4 は、本発明の第 3 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示した図である。

図 5 は、図 1、図 3 及び図 4 に示す本発明の第 1～第 3 の実施形態の心臓治療装置の作用を示すフロー図である。

15 図 6 は、本発明の第 4 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示した図である。

図 7 は、本発明の第 5 及び第 6 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示す図である。

20 図 8 は、本発明の第 5 の実施形態のセンサ手段として使われる前駆出時間センサのブロック図である。

図 9 は、本発明の第 6 の実施形態のセンサ手段として使われる一回拍出量センサのブロック図である。

図 10 は、図 6、図 7 及び図 8、9 に示す本発明の第 4～第 6 の実施形態の心臓治療装置の作用を示すフロー図である。

25 図 11 は、本発明の第 7 及び第 8 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示す図である。

図 12 は、本発明の第 7 の実施形態のセンサ手段として使われる Q T 時間センサのブロック図である。

図 1 3 は、本発明の第 8 の実施形態のセンサ手段として使われる心電図面積センサのブロック図である。

図 1 4 A は、心室内心電図と Q T 時間を示す波形図であり、図 1 4 B は心室内心電図を積分した波形図である。

5 図 1 5 は、Q T 間隔と心拍数閾値を表す図である。

図 1 6 は、図 1 1 及び図 1 2 に示す本発明の第 7 の実施形態の心臓治療装置の作用を示すフロー図である。

図 1 7 は、図 1 1 及び図 1 3 に示す本発明の第 8 の実施形態の心臓治療装置の作用を示すフロー図である。

10 図 1 8 は、本発明の第 9 の実施形態の心臓治療装置の構成例を示す図である。

図 1 9 は、図 1 7 に示す本発明の第 9 の実施形態の心臓治療装置の作用を示すフロー図である。

15 図 2 0 A は心臓の構造を示す図であり、図 2 0 B は体表面に電極を置いて測定した心電図の例である。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の好適な実施の形態を添付図面に基づいて詳細に説明する。

20 なお、以下に述べる実施の形態は、本発明の好適な具体例であるから、技術的に好ましい種々の限定が付されているが、本発明の範囲は、以下の説明において特に本発明を限定する旨の記載がない限り、これらの形態に限られるものではない。

25 まず、本発明による心臓治療装置の第 1 の実施形態を図 1 に基づいて詳細に説明する。

本発明の心臓治療装置 1 は、心臓 2 7 の右心室 2 8 を刺激する心室刺激パルスを発生する心室刺激部 2、右心室 2 8 の収縮を検出する心室収縮検出部 3、心臓 2 7 の右心房 2 9 を刺激する心房

刺激パルスを発生する心房刺激部 4、右心房 29 の収縮を検出する心房収縮検出部 5、迷走神経 32 を刺激する神経刺激信号を発生する神経刺激部 6、神経刺激信号発生のタイミングを制御する制御部 7、心房収縮から心拍数を検出し制御部 7 に制御信号を与える心拍モニタ部 8、心房刺激の時間間隔を計数する心房刺激インターバルタイマ 9、心房刺激を行う限界インターバル周期を記憶する心房刺激インターバル設定値記憶部 10、心房刺激インターバルタイマ 9 の計数値が心房刺激インターバル設定値記憶部 10 に記憶された設定値を超えたときに出力を発する比較部 11、
10 心房収縮検出部 5 及び比較部 11 の出力が供給される OR 回路 12、OR 回路 12 の出力でスタートし心室収縮検出部 3 の出力でストップする A V D（房室遅延）タイマ 13、基準となる房室遅延時間（A V D）を記憶する A V D 設定値記憶部 14、A V D タイマ 13 の計数時間が A V D 設定値記憶部 14 に記憶されている
15 設定値を超えたときに出力を発する A V D 比較部 15 及び体動を検出する体動センサ 16、体動検出のタイミングを計る体動検出タイマ 17、体動検出タイマ 17 で計時したタイミングで体動センサ 16 からの出力を取り込む体動検出部 18 とから構成される。

一般に、体動センサ 16 としては、圧電センサや加速度センサ
20 が用いられる。センサは、胸部皮下に埋め込まれる心臓治療装置 1 のハウジング内部に設置され、ハウジングに直接に、あるいは回路基板上に取り付けられる。圧電センサでは、物理的運動によって圧電性結晶に応力が加わり、結晶が電氣的信号を発生する。加速度センサでは、一般的には片持ち梁を持つ構造となっており、
25 加速度によって梁が運動・変位を生じて電氣的信号を発生する。この電氣的信号の発生する頻度、強さ、あるいはある一定の周波数内の強さなどから患者の体動を検出することができる。

制御部 7 は、体動検出部 18 において検出された体動に応じて

心拍数の閾値を変更するための心拍閾値制御部 19 と、心拍モニタ部 8 からの信号を受けて神経刺激部 6 を制御する神経刺激信号制御部 20 から構成されている。

5 心拍モニタ部 8 は、心房収縮検出部 5 の出力で心拍数を計測するとともにその計数をリセットし、比較部 11 の出力、すなわち心房刺激部 4 をトリガーする信号で計数をリセットする心拍計測部 21 と、心拍計測部 21 の出力である心拍数と制御部 7 の心拍閾値制御部 19 に記憶されている心拍閾値を比較する心拍比較部 22 とから構成される。

10 心室刺激部 2 及び心室収縮検出部 3 は、共通の心室電極リード 23 により心室刺激／検出電極 24 に接続され、心房刺激部 4 及び心房収縮検出部 5 も同様に心房電極リード 25 を介して心房刺激／検出電極 26 に接続されている。心室刺激／検出電極 24 と心房刺激／検出電極 26 は、心臓 27 の右心室 28 と右心房 29
15 に配置される。

一般に、心臓用の電極としては、心臓の筋肉、いわゆる心筋内に埋め込む心筋電極と、大静脈を経由して心臓まで電極を挿入するカテーテル電極がある。図 2 に示すものは、カテーテル電極の例であるが、心室電極リード 23 及び心房電極リード 25 のいずれ
20 れも最初は大静脈から心臓 27 の右心房 29 に導かれる。大静脈から右心房 29 に挿入された心房電極リード 25 は、J 字状に曲げられた先端部を右心房壁から出っ張った袋状の右心耳内に引っ掛けるように挿入し、心房刺激／検出電極 26 が右心耳内壁に接触するように配置される。また、同様に大静脈から右心房 29 に
25 挿入される心室電極リード 23 は、房室弁を通過して右心室 28 に入り、心室電極リード 23 の先端部に設けられる心室刺激／検出電極 24 が右心室 28 の最下部に接触するように配置される。

また、神経刺激部 6 は神経電極リード 30 を介して神経刺激電

極 3 1 に接続され、神経刺激電極 3 1 は迷走神経 3 2 に巻きつけた状態で固定される。神経刺激電極 3 1 を巻きつける領域としては、頸部領域かあるいは外側頸動脈の右中央位置が好適である。また、神経刺激電極 3 1 は、血管内にカテーテル電極を留置することによって、血管壁に隣接した迷走神経 3 2 を刺激するように配置することも可能である。その場合、配置領域としては、鎖骨下静脈内が好適である。

以下、本発明の心臓治療装置の第 1 実施形態の作用を説明する。

図 1 において、まず、心房収縮検出部 5 において、右心房 2 9 の収縮が検出されると、心房収縮検出部 5 は、その出力を心拍モニタ部 8 の心拍計測部 2 1 と O R 回路 1 2 に送る。そして、心拍計測部 2 1 は心房収縮を検出したときの時間情報を含む計数内容から心拍数を計測し、計測結果を心拍比較部 2 2 に送る。同時に、心拍計測部 2 1 は、その計数内容をリセットし、次の心房収縮の検出までの時間間隔の計数を開始する。心拍比較部 2 2 は、心拍計測部 2 1 の計測値、すなわち心房収縮検出までの時間間隔から算出した一分間当たりの心拍数に相当する値が、制御部 7 の心拍閾値制御部 1 9 に設定されている閾値を超えると心臓の活動が早まっていることとなるため出力を発し、制御部 7 の神経刺激信号制御部 2 0 に供給する。神経刺激信号制御部 2 0 はこの信号を受けて、神経刺激部 6 を制御し、迷走神経 3 2 を刺激する。

また、心房収縮検出部 5 の出力は、O R 回路 1 2 を経由して心房刺激インターバルタイマ 9 にも供給され、心房刺激インターバルタイマ 9 をリセットする。心房刺激インターバルタイマ 9 は、心房の自発イベントまたは心房刺激によるイベントが発生する度に O R 回路 1 2 を介して供給される出力に基づいてリセットされ、心房のイベント発生間隔の計時を行う。そして、この計時された値が心房刺激インターバル設定値記憶部 1 0 に記憶されている設

定値に一致すると比較部 11 から出力が発せられ、この出力が心房刺激部 4 に供給されて心房刺激が行われる。同時に、比較部 11 の出力は、心房収縮の検出の時と同様に、OR 回路 12 を経由して心房刺激インターバルタイマ 9 に供給され、これをリセットする。心房刺激インターバルタイマ 9 の計数値が心房刺激インターバル設定値記憶部 10 に記憶されている設定値に至る前に、心房収縮検出部 5 で心房の自発イベントが検出されると、心房刺激インターバルタイマ 9 はその都度リセットされ、その計数値は心房刺激インターバル設定値記憶部 10 に記憶されている設定値に達することがないので、比較部 11 からの出力は発せられず、心房刺激は行われぬ。

また、比較部 11 の出力は、心房収縮検出部 5 の出力とともに、OR 回路 12 を経由して A V D タイマ 13 に供給され、A V D タイマ 13 の計数を開始させる。更に、比較部 11 の出力である心房刺激部 4 をトリガーする信号は、心拍モニタ部 8 の心拍計測部 21 に送られ、心拍計測部 21 をリセットするようにしている。この時、心拍計測部 21 は、心房収縮検出の場合と異なり、その計数内容をリセットするのみで、心拍数の計測とそれに続く計測結果の出力を行わない。これにより、心拍計測部 21 は、自発的な心房収縮があったときのみ、先行した心房イベントと検出した心房収縮の時間間隔から心拍数相当値を割り出し、この心拍数値が制御部 7 の心拍閾値制御部 19 に記憶されている閾値を超えると、心拍比較部 22 が出力を発生し、制御部 7 の神経刺激信号制御部 20 に供給するようにしている。

また、A V D タイマ 13 は、心房の収縮あるいは刺激が起こってから心室が収縮するまでの時間を計測するものであり、心房の収縮または心房の刺激で計時を開始し、心室収縮検出部 3 において心室の収縮を検出すると、その計時をストップする。

しかし、A V D 設定値記憶部 1 4 に記憶されている所定の設定値内に心室収縮検出部 3 が右心室 2 8 の収縮を検出しない場合は、A V D タイマ 1 3 の計時値が A V D 設定値記憶部 1 4 の設定値に達するため、A V D 比較部 1 5 から出力が発せられて、心室刺激部 2 に送られる。心室刺激部 2 はこの信号を受けて、心室電極リード 2 3、心室刺激電極 2 4 を経て心室刺激を行う。

制御部 7 の神経刺激信号制御部 2 0 は、心拍比較部 2 2 からの信号を受けると、神経刺激部 6 に出力を送り、神経刺激部 6 は神経電極リード 3 0、神経刺激電極 3 1 を介して迷走神経 3 2 の刺激を行うようにする。ここで、体動センサ 1 6 は、身体の加速度や振動を検出することにより交感神経の興奮度を測定することができる。これは、激しい運動を行うと体動の変化（加速度や振動）が大きくなり、同時に交感神経も興奮状態となるからである。そして、体動センサ 1 6 からの出力は、体動検出タイマ 1 7 で計時した適当な時間間隔で体動検出部 1 8 によって検出され、それぞれの計測時における体動が測定される。この検出された体動により、心拍閾値制御部 1 9 の閾値を変えることができるので、神経刺激を行うべき心拍数限界を患者の状況に応じて変更することができる。

図 3 は、本発明の心臓治療装置の第 2 の実施形態を示すブロック構成図である。図 1 に示す第 1 の実施形態と異なる部分は体動センサ 1 6 に代えて呼吸センサを用いている点である。図 1 のブロック構成図と同じ部分は同一符号を付して、説明も省略する。

呼吸センサは、心房電極リード 2 5 に接続されるインピーダンス計測部 3 4 と、このインピーダンス計測部 3 4 の出力が加えられる呼吸検出部 3 5 と、呼吸検出のタイミングを計る呼吸検出タイマ 3 3 とから構成される。インピーダンス計測部 3 4 は、心房電極リード 2 5 を介して、胸部皮下に埋め込まれる心臓治療装置

1 のチタン製ハウジングと心房刺激／検出電極 2 6 との間に右心房 2 9 が刺激されない強度の定電流の計測波形を重畳・印可し、その両端の電圧を測ることによってインピーダンスを計測する。これにより呼吸センサは、右心房 2 9 と胸部との間のインピーダンス変化から胸部の拡張や収縮状態が検出できるため、患者の呼吸状態を知ることができる。なお、呼吸センサは、インピーダンス計測部 3 4 と心室電極リード 2 3 を接続して、右心室 2 8 と胸部との間のインピーダンス変化から患者の呼吸状態を知る構成とすることもできる。

- 10 以下、本発明の心臓治療装置の上記第 2 の実施形態の作用を説明する。運動やストレスにより交感神経の興奮度が高まると、呼吸（呼吸数や呼吸量）が激しくなり、それが心房電極リード 2 5 を介して、呼吸センサのインピーダンス計測部 3 4 でインピーダンス変化として捉えられる。呼吸検出部 3 5 は呼吸検出タイマ 3
- 15 3 でカウントされる適当な時間ごとに、インピーダンス計測部 3 4 で計測されるインピーダンス変化を処理し、インピーダンス変化の速度からは呼吸数が、インピーダンス変化の大きさからは呼吸量が検出されて、この呼吸数や呼吸量に応じて、心拍閾値制御部 1 9 の心拍数閾値を変更する。そして、この選択された心拍数
- 20 閾値が心拍比較部 2 2 に供給され、心拍計測部 2 1 で計測した心拍数と比較される。

この比較の結果、心拍計測部 2 1 で計測した心拍数が心拍閾値を超えた場合は、心拍比較部 2 2 より出力が得られ、神経刺激信号制御部 2 0 を経て神経刺激部 6 に加えられ、迷走神経 3 2 の刺激が行われる。

図 4 は、本発明の心臓治療装置の第 3 の実施形態を示すブロック構成図である。図 1 及び図 3 に示す本発明の第 1 実施形態及び第 2 実施形態と異なる部分は、やはり交感神経の興奮度を検出す

るセンサ部分の構成である。本例のものは右心室 28 内に配置される心室刺激／検出電極 24 あるいは心室電極リード 23 と一体に形成された血液センサ電極 36 が用いられる。図 1 及び図 3 のブロック図と同じ部分は同一符号を付している。

- 5 本例では、血液センサ 36 は心室内に配置されているが、心室電極の代わりに心房電極と一体構成することもできる。

血液センサ 36 で検出される生体情報には、中心静脈血液温度、静脈血酸素飽和度、血液 pH、血液中カテコラミン量などがあるが、これらはいずれも運動やストレスによる自律神経（特に交感
10 神経）の興奮度と関係するものである。

以下、本発明の心臓治療装置の第 3 の実施形態の作用を説明する。ブロック構成図全体の概要説明は図 1 に示した本発明の第 1 の実施形態と同じなので省略する。図 4 においては、わかりやすく図示するため、血液センサ 36 は、心室刺激／検出電極 24 あるいは心室電極リード 23 とは別体のように描いているが、心臓
15 27 内においては一体的に形成されているものである。

この右心室 28 内に配置された血液センサ 36 からの情報が血液情報検出部 37 に送られ、血液情報検出タイマ 38 で計測したタイミングで検出される。そして、血液情報検出部 37 の出力
20 が、制御部 7 の心拍閾値制御部 19 に供給される。以下、図 3 に示す第 2 の実施形態と同じ動作が実行される。

本発明の第 1 ～ 第 3 の実施形態の作用を図 5 に示す共通のフロー図を用いて説明する。

まず、心房刺激インターバルタイマ 9 をスタートさせる（ステップ S 1）。次に、心拍閾値制御部 19 の心拍数の初期値を設定し（ステップ S 2）、更に各種センサに用いられる生体情報検出タイマをスタートさせ（ステップ S 3）、システムの初期化を完了させる。ここで、生体情報は、第 1 の実施形態では体動であり、第 2
25

の実施形態では呼吸であり、第 3 の実施形態においては血液である。

次に、心房収縮検出部 5 において、心房の収縮が検出されたか否かが判断される (ステップ S 4)。判断ステップ S 4 で心房収縮が検出された場合は心拍計測部 2 1 において、心拍数の計測が開始されるとともに (ステップ S 5)、心房刺激インターバルタイマ 9 がリセットされる (ステップ S 6)。

次に、心拍計測部 2 1 で計測した心拍数が心拍閾値制御部 1 9 で設定した心拍数閾値に達したか否かが判断される (ステップ S 7)。心拍数計測値が上記心拍閾値制御部 1 9 に設定した閾値を超えたと判定した場合は、心拍比較部 2 2 から出力が得られ、神経刺激信号制御部 2 0 を経て、神経刺激部 6 により迷走神経 3 2 への刺激が為される (ステップ S 8)。

判断ステップ S 7 において、心拍計測部 2 1 の心拍数計測値が上記心拍閾値制御部 1 9 に設定した閾値を超えない時は、迷走神経 3 2 への刺激は為されず、心房収縮検出部 5 の出力が OR 回路 1 2 を経て A V D タイマ 1 3 に加わり、A V D タイマ 1 3 が計時を開始する (ステップ S 9)。

次に、判断ステップ S 4 において、心房の収縮が検出されない場合は、生体情報検出タイマがタイムアウトしているか否かが判断される (ステップ S 1 0)。生体情報検出タイマがタイムアウトしていると判断されると、検出した生体情報に基づいて心拍閾値制御部 1 9 の心拍数閾値を所定値に調整するとともに (ステップ S 1 1)、生体情報検出タイマをリセットする (ステップ S 1 2)。

判断ステップ S 1 0 で生体情報検出タイマがタイムアウトしていないと判断された場合は、心拍閾値制御部 1 9 の心拍数閾値は調整されず、かつ生体情報検出タイマもリセットされないで、次のステップ S 1 3 に進む。

判断ステップ S 1 3 においては、心房刺激インターバルタイマ 9 がタイムアウトしているか否か、つまり心房刺激インターバルタイマ 9 の計時時間が心房刺激インターバル設定値記憶部 1 0 の設定値を超えたか否かが判断される。心房刺激インターバルタイマ 9 の計時時間が心房刺激インターバル設定値記憶部 1 0 の設定値を超えた場合は、比較部 1 1 が出力を発し、心房刺激部 4 によって右心房 2 9 の刺激が為される (ステップ S 1 4)。また、同時に、比較部 1 1 の出力は、心拍計測部 2 1 の計数内容をリセットすると共に、OR 回路 1 2 を経て心房刺激インターバルタイマ 9 をリセットする (ステップ S 1 5)。そして、同時に A V D タイマ 1 3 もリセットし、A V D タイマ 1 3 は計時を開始する (ステップ S 9)。

判断ステップ S 1 3 において、心房刺激インターバルタイマ 9 の計時時間が心房刺激インターバル設定値記憶部 1 0 の設定値を超えていないと判断された場合は、判断ステップ S 4 に戻り、心房収縮の検出を待つ。

続いて、心室収縮検出部 3 において、心室収縮が検出されたか否かが判断される (ステップ S 1 6)。心室収縮が検出された場合には、A V D タイマ 1 3 の計数を停止させ (ステップ S 1 7)、判断ステップ S 4 に戻り、次の心房収縮の検出を待つ。判断ステップ S 1 6 で、心室収縮が検出されない場合は、生体情報検出タイマがタイムアウトしているか否かが判断される (ステップ S 1 8)。生体情報検出タイマがタイムアウトしていると判断されると、検出した生体情報に基づいて心拍閾値制御部 1 9 の心拍数閾値を所定値に調整するとともに (ステップ S 1 9)、生体情報検出タイマをリセットする (ステップ S 2 0)。判断ステップ S 1 8 で生体情報検出タイマがタイムアウトしていないと判断された場合は、心拍閾値制御部 1 9 の心拍数閾値は調整されず、かつ生体情報検出

タイマもリセットされないで、次のステップ S 2 1 に進む。

判断ステップ S 2 1 においては、A V D タイマ 1 3 がタイムアウトしているか否かが判断される。すなわち、A V D タイマ 1 3 の計数值が A V D 設定値記憶部 1 4 に設定されている基準となる房室遅延時間を越えたかどうか判定され、超えた場合には A V D 比較部 1 5 より出力が発せられて、心室刺激部 2 によって右心室 2 8 の刺激が為される（ステップ S 2 2）。判断ステップ S 2 1 で A V D タイマ 1 3 がタイムアウトしていないと判断されたときは、判断ステップ S 1 6 に戻り、心室収縮の検出を待つ。

10 以上説明したように、本発明の第 1 ～第 3 の実施形態では、体動、呼吸、血液の状態を検出して、これらの生体情報にもとづいて、迷走神経を刺激する上限の心拍数を調整しており、患者にとって最適な状態で、しかも負担が少ない状態で迷走神経の刺激を行うことが可能である。

15 次に、本発明の第 4 の実施形態を図 6 のブロック構成図に基づいて説明する。本発明の第 1 ～第 3 の実施形態（図 1、図 3、図 4）と同じ構成部分は同一符号で示す。

図 6 に示す本発明の第 4 の実施形態は、生体情報検出センサとして心室収縮性心室圧力センサ 4 0 を用いたところが第 1 ～第 3 の実施形態と異なっている。心室収縮性心室圧力センサ 4 0 としては、心室内に配置される圧力センサ 4 1 により検出される心室内圧力の時間変化率（時間微分） dp/dt を検出する微分回路（ dp/dt ）4 2 と、この微分回路の出力の最大値を保持する最大値保持回路（ $\max dp/dt$ ）4 3 から構成される。そして、心室収縮検出部 3 の出力と、A V D 比較部 1 5 の出力、すなわち心室刺激部 2 をトリガーする信号が供給され、その出力を最大値保持回路（ $\max dp/dt$ ）4 3 に供給するため O R 回路 3 9 が新たに付加されている。最大値保持回路（ $\max dp/dt$ ）4 3 は、この O R 回路 3 9 からの出力

のタイミングで微分回路 4 2 の出力のモニタを開始してその最大値を保持する。

以下、本発明の第 4 の実施形態の作用について説明する。圧力センサ 4 1 は、心室が収縮するときの圧力を測定するものであり、
5 通常は心室刺激／検出電極 2 4 あるいは心室電極リード 2 3 中に装備されている。そして、この圧力センサ 4 1 により心室内圧力が計測され、微分回路 4 2 に送られる。微分回路 4 2 はこの圧力センサ 4 1 からの信号を微分し、 dp/dt を得て、最大値保持回路 4 3 に供給する。最大値保持回路 4 3 は、OR 回路 3 9 の出力の
10 タイミング、すなわち、心室収縮の検出もしくは心室への刺激のタイミングから所定の期間内、例えば 100msec の期間内での微分回路 4 2 の出力の最大値を保持し、微分最大値 $\max dp/dt$ を得る。

そして保持された $\max dp/dt$ は、制御部 7 の心拍閾値制御部 1 9 に送られ、この $\max dp/dt$ の値に応じた、心拍数が神経刺激を行
15 う際の閾値として決定される。この $\max dp/dt$ は、激しい運動やメンタルストレスによって増加するので、この $\max dp/dt$ の値から、運動やメンタルストレスの大小を感知することができる。そして、 $\max dp/dt$ が大きいときと小さいときとで、神経刺激を行う際の上限の心拍数を異ならせるようにしている。

20 図 7 は、本発明の心臓治療装置の第 5 と第 6 の実施形態を示すブロック構成図である。図 6 に示す第 4 の実施形態と異なるところは、生体情報を検出するセンサとして、心室収縮性インピーダンスセンサ 5 0 を用いているところである。それ以外のブロック構成は第 4 の実施形態と同じであるので、同一のブロック構成は
25 同一符号を付している。

心室収縮性インピーダンスセンサ 5 0 の具体例を図 8 と図 9 に示す。図 8 は心室収縮性インピーダンスセンサ 5 0 として前駆出時間センサ 5 1 を用いたものであり、この実施形態を第 5 の実施

形態とし、心室収縮性インピーダンスセンサ 50 として図 9 に示す一回拍出量センサ 55 を用いる実施形態を本発明の第 6 の実施形態として以下に説明する。

- まず、本発明の第 5 の実施形態の構成及び作用を説明するが、
- 5 その前に、心室前駆出時間について説明しておく。心室前駆出時間とは、心室の脱分極（心室の収縮検出あるいは心室刺激）の開始から実際に心室が血液の駆出を開始するまでの時間である。この心室前駆出時間から、運動やメンタルストレスの多少を感知することができる。
- 10 この前駆出時間センサ 51 は、心室収縮検出あるいは心室刺激をトリガーとして時間の計測を開始する前駆出時間計時部 52 と、心室の容積変化をモニタするインピーダンス計測部 53 と、インピーダンス計測部 53 の出力を受けて心室容積に所定の減少があったときに血液の駆出が始まったと判断する心室駆出検出部 54
- 15 から構成される。

- 以下、第 5 の実施形態の作用を説明すると、図 7 において、心室収縮検出部 3 の出力と A V D 比較部 15 の出力は O R 回路 39 に供給される。したがって、O R 回路 39 からは、心室の収縮を検出した場合若しくは心室刺激を行った場合に出力が得られ、この出力が時間前駆出センサ 51（図 8）の前駆出時間計時部 52
- 20 に供給され、前駆出時間の計測が開始される。そして、心室刺激／検出電極 24 は心室電極リード 23 を介して図 8 のインピーダンス計測部 53 に接続されており、インピーダンス計測部 53 は、心室の容積に変動があるとインピーダンスの変化として、その心室の容積変動を検出する。
- 25

インピーダンス計測部 53 の出力は、心室駆出検出部 54 に送られ、心室駆出検出部 54 は、インピーダンス計測部 53 からの出力、すなわちインピーダンス変化をモニタして、心室容積に所

定の減少があった場合に血液の駆出を開始したと判断し、前駆出時間計時部 52 の計時を停止させる。こうして計測された心室前駆出時間は、図 7 の制御部 7 の心拍閾値制御部 19 に送られ、心室前駆出時間に応じて、神経刺激を行う心拍数の上限レートが制御かつ選択される。

図 9 は、図 7 に示す心室収縮性インピーダンスセンサ 50 の第 2 の例である一回拍出量センサ 55 の構成を示すブロック図である。

一回拍出量とは、一回の心室収縮において、拡張終期心室容積から収縮終期心室容積を減じた量であり、この一回拍出量からも運動やメンタルストレスの大小を知ることができるものである。

図 9 の一回拍出量センサ 55 を図 7 の心室収縮性インピーダンスセンサ 50 として採用したものが本発明の第 6 の実施形態である。

図 9 に示す一回拍出量センサ 55 は、心室収縮検出あるいは心室刺激をトリガーとして心室の拡張終期の容積を検出する拡張終期容積検出部 56 と、インピーダンス変化により心室の容積変化をモニタするインピーダンス計測部 57 と、拡張終期容積検出に続いてインピーダンス計測部 57 の出力から心室容積の最小値を収縮終期容積として検出する収縮終期容積検出部 58 と、拡張終期容積検出部 56 の出力から、収縮終期容積検出部 58 の出力を減算して心室の一回拍出量を演算する一回拍出量演算部 59 から構成される。

以下、本発明の第 6 の実施形態の作用を説明すると、図 7 において、上述のように、OR 回路 39 には、心室の収縮を検出した場合若しくは心室刺激を行った場合に出力が得られ、この出力が一回拍出量センサ 55 (図 9) の拡張終期容積検出部 56 に供給される。一方、心室刺激／収縮電極 24 に接続されているインピ

ーダンス計測部 57 は、計測したインピーダンスから心室の容積を割り出し、これを拡張終期容積検出部 56 と収縮終期容積検出部 58 に送る。拡張終期容積検出部 56 は、インピーダンス計測部 57 からの出力に基づいて心室収縮検出時あるいは心室刺激時の心室容積を検出してこの容積を心室拡張終期容積とする。また、収縮終期容積検出部 58 は、インピーダンス計測部 57 の出力をモニタし、心室容積の最小値を心室収縮終期容積として検出する。

そして、一回拍出量演算部 59 において、拡張終期容積検出部 56 と収縮終期容積検出部 58 との出力差、すなわち拡張終期心室容積と収縮終期心室容積との差が演算され、この演算結果が一回拍出量として図 7 の制御部 7 の心拍閾値制御部 19 に送られる。心拍閾値制御部 19 は、この一回拍出量情報から患者の運動量やメンタルストレスによる交感神経の興奮度を捉え、それに応じて神経刺激を行う心拍数の上限レートを設定するようにする。

次に、図 10 のフロー図を用いて、図 6 ～図 9 に示す本発明の第 4 ～第 6 の実施形態の作用を詳細に説明する。

まず、最初に、心房刺激インターバルタイマ 9 をスタートさせるとともに(ステップ S 30)、心拍数閾値の初期値を設定する(ステップ S 31)。次に、心房収縮検出部 5 において、心房収縮が検出されたか否かが判断される(ステップ S 32)。心房収縮が検出されると心拍数計測を開始し(ステップ S 33)、続いて心房刺激インターバルタイマ 9 をリセットして計数を開始させる(ステップ S 34)。

次に、心拍数計測値がステップ 31 で設定した心拍数閾値を超えたか否かが判断される(ステップ S 35)。心拍計測部 21 で計測した心拍数が心拍閾値制御部 19 に設定した心拍数閾値(初期値)を超えた場合は心拍比較部 22 から出力が発せられて、神経刺激信号制御部 20 と神経刺激部 6 を経て迷走神経 32 への刺激

が行われる(ステップS 3 6)。

判断ステップS 3 2で、心房収縮が検出されなかったと判断された場合は、心房刺激インターバルタイマ9がタイムアウトしているかどうか、すなわち心房刺激インターバルタイマ9の計時時間5 間が心房刺激インターバル設定値記憶部10に記憶されている設定値を超えたかが判断される(ステップS 3 7)。そして、タイムアウトしていると判断されると、比較部11から心房刺激部4に出力が発せられ、心房刺激が行われる(ステップS 3 8)。また、心拍計測部21の計数内容がリセットされ、同時に(OR 10 回路12を介して)心房刺激インターバルタイマ9がリセットされる(ステップS 3 9)。判断ステップS 3 5で心拍数計測値が迷走神経32を刺激する閾値にいたらないときは迷走神経32を刺激することなく次のステップS 4 0に進み、判断ステップS 3 7で心房刺激インターバルタイマ9がタイムアウトしていないと判断15 された場合は、判断ステップS 3 2に戻り心房収縮の検出を待つ。

比較部11の出力により心房刺激が行われたとき、及び心房収縮検出部5において心房の収縮が検出されたときはAVDタイマ13が計数を開始する(ステップS 4 0)。続いて心室収縮検出部20 3において心室の収縮が検出されたか否かが判断される(ステップS 4 1)。この判断ステップS 4 1で、心室の収縮が検出されると、AVDタイマ13の計数を停止させ(ステップS 4 2)、判断ステップS 4 1で、心室収縮が検出されなかったときは、AVDタイマ13がタイムアウトしているかどうか、すなわち、AVD 25 設定値記憶部14に記憶されている設定値を超えたかが判断される(ステップS 4 3)。判断ステップS 4 3でタイムアウトしていると判断されると、AVD比較部15から心室刺激部2に出力を発し、心室刺激が行われる(ステップS 4 4)。

この心室刺激が行われたとき、及び心室の収縮が検出されステップ S 4 2 で A V D タイマ 1 3 の計時を停止させたときに、各実施形態のセンサ手段によって、心室圧力（第 4 の実施形態）、前駆出時間（第 5 の実施形態）及び一回拍出量（第 6 の実施形態）の
5 検出が行われる（ステップ S 4 5）。そして、この各実施形態のセンサ手段により検出した、運動やメンタルストレスに関連した生体情報が制御部 7 の心拍閾値制御部 1 9 に送られ、患者に応じた最適な心拍数閾値に調整される（ステップ S 4 6）。

図 1 1 は、本発明の第 7 及び第 8 の実施形態を示すブロック構成図である。図 1 1 において、心室収縮性心電図センサ 6 0 とし
10 て、図 1 2 に示す Q T 時間センサ 7 0 を採用した形態を第 7 の実施形態とし、図 1 3 に示す心電図面積センサ 7 5 を採用した形態を第 8 の実施形態として以下に説明を行う。

図 1 1 における実施形態において、図 1、図 3 ～ 4、図 6 ～ 9
15 に示す第 1 ～ 第 6 の実施形態と異なる構成は心室収縮性心電図センサ 6 0 を用いている点と、A V D（房室遅延時間）の設定値を 2 種類設けて切り換えて用いる点である。すなわち、図 1 1 に示す第 7 及び第 8 の実施形態においては、心電図情報から患者の生体情報を検出する心室収縮性心電図センサ 6 0 と、心室刺激部 2
20 及び心室収縮検出部 3 に接続される心室収縮検出継続カウンタ 6 5 と、心室収縮検出継続回数設定値記憶部 6 4 と、心室収縮検出継続カウンタ 6 5 及び心室収縮検出継続回数設定値記憶部 6 4 の出力が供給される心室収縮検出継続回数比較部 6 6 と、正常時の房室遅延時間である第 1 の A V D 設定値を記憶する第 1 A V D 記憶部 6 1 と、正常時の房室遅延時間よりも短い第 2 の A V D 設定値を記憶する第 2 A V D 記憶部 6 2 と、この第 1 A V D 記憶部 6 1 と第 2 A V D 記憶部 6 2 のいずれかを選択する A V D 選択部 6 3 が付加されている。

そして、心室収縮性心電図センサ 60 の一形態として用いられる Q T 時間センサ 70 は図 12 に示されており、その構成は、図 11 の A V D 比較部 15 の出力が供給される Q T 時間計時部 71 と、心室刺激を行ったときのみ心室検出電極 24 から心室内心電図が供給され、この心室内心電図から T 波を検出する T 波検出部 72 とから構成される。この T 波検出部 72 の出力は Q T 時間計時部 71 に供給され、Q T 時間が測定されて、図 11 の制御部 7 の心拍閾値制御部 19 に供給されるように構成されている。

また、図 13 に示される心電図面積センサ 75 も心室収縮性心電図センサ 60 の一つとして用いられる。この心電図面積センサ 75 は、心室検出電極 24 からの心室内心電図信号と A V D 比較部 15 の出力が供給される積分回路 76 と、この積分回路 76 の出力の負の最大値を検出する負最大値検出部 77 とから構成される。

ここで図 14 の心室内心電図を用いて、Q T 時間の計測について説明しておく。この心室内心電図は図 20 B に示す通常の体表面に電極を付けて測定した心電図とは若干異なっている。すなわち、心室内心電図には、心房の収縮を観測する P 波はほとんど存在せず、心室の刺激から始まる Q R S 波と、Q R S 波とは極性の異なる T 波とから構成されている。T 波は心室の収縮が弛緩するとき、つまり心室の興奮が終了するときに出る波である。

既に説明したように、Q T 時間は、右心室を刺激し右心室の筋肉を脱分極させた時点から右心室の筋肉が再分極して元に戻るまでの時間である。心室内心電図を用いて Q T 時間を測定する場合は、T 波の時間微分をとり、微分値（傾き）が負の最大となる点を T 点として、Q T 時間を測定する。この Q T 時間は、代表的な心室の収縮性に関係する生体情報であり、通常の状態、すなわち、正常時は 400ms 程度であるが、激しい運動やストレスを感じた場

合などで交感神経活動が亢進すると短くなり、正常時の半分以下になることもある。

図 1 4 B に示す波形図は図 1 4 A に示される心室内心電図を心電図面積センサ 7 5 (図 1 3) の積分回路 7 6 で積分した波形図
5 である。図 1 4 B から明らかなように、基準となる規定電位 Q 点から Q R S 波 (負極性) を積分すると負の面積値が単調に増加していくが、T 波が Q R S 波と反対の極性 (正) であるため、T 波を積分する段階で、上記負の積分値は減少方向に転換する。心電図面積が負の最大値であるのは、Q R S 波の積分が終了した点 S
10 から T 波の検出が始まる時点 (仮に「X」とする。) に至る直線部分の値である。負最大値検出部 7 7 は、上記の値を検出し、この負の積分最大値を生体情報として、図 1 1 の制御部 7 の心拍閾値制御部 1 9 に送る。

以下、図 1 1 の心室収縮性心電図センサ 6 0 として図 1 2 に示
15 す Q T 時間センサ 7 0 を採用した場合の第 7 の実施形態の作用を説明する。すでに、説明した第 1 ~ 第 6 実施形態の作用の説明と重複するところは省略する。

最初に、心房収縮検出部 5 において、右心房 2 9 の収縮が検出
されると、心房収縮検出部 5 は、その出力を、O R 回路 1 2 を介
20 して A V D タイマ 1 3 に送り、A V D タイマ 1 3 の計数をスタートさせる。

A V D 選択部 6 3 は、初期状態では第 1 A V D 記憶部 6 1 に記憶
されている正常時の A V D (房室遅延時間) 設定値、例えば
150ms を選択している。正常な心臓活動状態では、A V D タイマ
25 1 3 がスタートしてから、第 1 A V D 記憶部 6 1 に記憶されている設定値をカウントする前に、自発的な心室収縮が起こるので、A V D タイマ 1 3 はその度毎に、心室収縮検出部 3 の出力により停止される。このため、A V D タイマ 1 3 は、A V D 選択部 6 3

で選択されている第 1 A V D 記憶部 6 1 に記憶された設定値までカウントしない。したがって、この場合は A V D 比較部 1 5 からの出力は得られず、心室刺激部 2 には A V D 比較部 1 5 の出力が供給されず強制的な心室刺激を行うことがない。

- 5 第 1 A V D 記憶部 6 1 に記憶されている正常時の房室遅延時間以内に自発的な心室収縮が起こらない場合は、心室収縮検出部 3 から出力が得られないので、A V D タイマ 1 3 は停止することなくカウントを継続する。すなわち、A V D タイマ 1 3 は、A V D 選択部 6 3 で選択されている第 1 A V D 記憶部 6 1 に記憶されて
- 10 いる設定値に一致するまでカウントを継続し、一致した時点で A V D 比較部 1 5 から出力を発生する。

- この A V D 比較部 1 5 の出力は、心室刺激部 2 に送られ、心室電極リード 2 3 を経て心室刺激電極 2 4 により右心室 2 8 の刺激を行う。同時に、A V D 比較部 1 5 の出力は、心室収縮検出継続
- 15 カウンタ 6 5 に加えられ、心室収縮検出継続カウンタ 6 5 をリセットする。また、A V D 比較部 1 5 の出力は、図 1 2 に示される Q T 時間センサ 7 0 の Q T 時間計時部 7 1 に供給され、Q T 時間計時部 7 1 をスタートさせる。

- 一方、A V D 比較部 1 5 の出力、すなわち心室刺激部 2 をトリ
- 20 ガーする信号でリセットされる心室収縮検出継続カウンタ 6 5 は、心室収縮検出部 3 で自発的な心室収縮を検出する度毎にインクリメントされ、心室収縮検出継続回数設定値記憶部 6 4 に記憶されている回数（具体的には 3 ～ 10 回程度）だけ、心室の収縮が連続して検出されると、心室収縮検出継続回数比較部 6 6 から出力が
- 25 発せられる。この心室収縮検出継続回数比較部 6 6 の出力は A V D 選択部 6 3 に供給される。A V D 選択部 6 3 はこの心室収縮検出継続回数比較部 6 6 からの出力により、その設定値を第 1 A V D 記憶部 6 1 の設定値から第 2 A V D 記憶部 6 2 の設定値に切り

替える。

この第2 A V D 記憶部 6 2 に記憶されている設定値は、正常時の A V D (房室遅延時間) である約 150ms よりも小さい設定値、例えば 100ms に設定されている。ここで、100ms の A V D 時間を
5 設定値とすると、A V D タイマ 1 3 が 100ms を計数する間、心室収縮検出部 3 において心室の収縮が検出されないので、常時 A V D タイマ 1 3 は第 2 A V D 記憶部 6 2 に記憶されている設定値を数えるため、A V D 比較部 1 5 からその都度出力が得られる。

この A V D 比較部 1 5 の出力は、心室刺激部 2、心室収縮検出
10 継続カウンタ 6 5 及び Q T 時間計時部 7 1 (図 1 2) に加えられる。そして、交感神経の興奮度をあらわす生体情報としての Q T 時間の計測がなされる。ここで、A V D 選択部 6 3 において、第 1 A V D 記憶部 6 1 から第 2 A V D 記憶部 6 2 の A V D 時間設定値に切り替えるのは、Q T 時間を測定するためには、強制的に心
15 室刺激を行う必要があるからである。

図 1 2 に示される Q T 時間センサ 7 0 の T 波検出部 7 2 は、強制的に心室刺激部 2 にトリガー信号を与え、右心室 2 8 に刺激を行った場合だけ、T 波を検出するようにしており、T 波が検出されると、Q T 時間計時部 7 1 に出力を送り、Q T 時間計時部 7 1
20 のカウントを停止する。そして Q T 時間計時部 7 1 から、計測した Q T 時間が図 1 1 の心拍閾値制御部 1 9 に送られ、患者の Q T 時間に応じた心拍数閾値に調整される。

この Q T 時間に応じた心拍数閾値の例を図 1 5 に示す。この図では、Q T 時間が通常の場合の 9 0 % 以上である場合は、心拍数
25 閾値を 1 0 0 回 / 分とし、Q T 時間が短くなるにつれて、心拍数閾値を少なくしている。つまり、Q T 時間が短い場合は、それだけ、交感神経の興奮度が高いことになるので、迷走神経を刺激する心拍数閾値を下げるようにしている。

次に、図 16 のフロー図を用いて、本発明の第 7 の実施形態の作用を詳細に説明する。まず、心房刺激インターバルタイマ 9 をスタートさせるとともに（ステップ S 50）、心拍閾値制御部 19 の心拍数閾値の初期値を設定する（ステップ S 51）。そして、心
5 室収縮検出継続カウンタ 65 をリセットして（ステップ S 52）システム全体の初期化を完了させる。

次に、心房収縮検出部 5 において心房収縮が検出されたか否かが判断される（ステップ S 53）。判断ステップ S 53 において心房収縮が検出されると、心拍計測部 21 に心房収縮検出部 5 から
10 の信号が供給され、心拍数の計測が行われる（ステップ S 54）。また、心房収縮検出部 5 の出力は OR 回路 12 を経て心房刺激インターバルタイマ 9 にも供給され、心房刺激インターバルタイマ 9 をリセットする（ステップ S 55）。

続いて、心拍数計測値がステップ 51 で設定した心拍数閾値を
15 超えたか否かが判断される（ステップ S 56）。心拍計測部 21 で計測した心拍数が心拍閾値制御部 19 に設定した心拍数閾値（初期値）を超えた場合は心拍比較部 22 から出力が発せられて、神経刺激信号制御部 20 と神経刺激部 6 を経て迷走神経 32 への刺激が行われる（ステップ S 57）。

20 判断ステップ S 53 で、心房収縮が検出されなかったと判断された場合は、心房刺激インターバルタイマ 9 がタイムアウトしているかどうか、すなわち心房刺激インターバルタイマ 9 の計時時間が心房刺激インターバル設定値記憶部 10 に記憶されている設定値を超えたかが判断される（ステップ S 58）。そして、
25 タイムアウトしていると判断されると、比較部 11 から心房刺激部 4 に出力が発せられ、心房刺激が行われ（ステップ S 59）、かつ心拍計測部 21 がリセットされ、同時に（OR 回路 12 を介して）心房刺激インターバルタイマ 9 もリセットされる（ステップ

S 6 0)。

- 判断ステップ S 5 6 で心拍数計測値が迷走神経 3 2 を刺激する閾値にいたらないときは迷走神経 3 2 を刺激することなく次のステップ S 6 1 に進み、判断ステップ S 5 8 で心房刺激インターバルタイマ 9 がタイムアウトしていないと判断された場合は、判断ステップ S 5 3 に戻り心房収縮の検出を待つ。そして、比較部 1 1 の出力により心房刺激が行われたとき、及び心房収縮検出部 5 において心房の収縮が検出されたときは A V D タイマ 1 3 が計数を開始する (ステップ S 6 1)。
- 10 心室収縮検出継続カウンタ 6 5 が心室収縮検出継続回数設定値記憶部 6 4 に記憶されている設定値に達したか否か、すなわち、心室収縮検出継続回数設定値記憶部 6 4 に記憶されている 3 ~ 1 0 回という回数だけ、心室の収縮が連続して検出されたかどうか判断される (ステップ S 6 2)。心室収縮検出継続カウンタ 6 5
- 15 の計数値が、上記設定値に達した場合には、心室収縮検出継続回数比較部 6 6 から A V D 選択部 6 3 に出力が与えられ、A V D 選択部 6 3 は第 2 A V D 記憶部 6 2 に記憶されている設定値を選択する (ステップ S 6 3)。第 2 A V D 記憶部 6 2 に記憶されている A V D 設定値は通常値より短く設定されているため、心室収縮
- 20 検出部 3 が自発的な心室の収縮を検出する以前に A V D タイマ 1 3 が上記第 2 A V D 記憶部 6 2 の設定値に達するので A V D 比較部 1 5 から出力が得られ、強制的な心室刺激が行われるとともに、心室収縮検出継続カウンタ 6 5 がリセットされる (ステップ S 6 4)。判断ステップ S 6 2 で心室収縮検出継続カウンタ 6 5 の計数
- 25 値が心室収縮検出継続回数設定値記憶部 6 4 に記憶されている設定値に達していないと判断されると、第 1 A V D 記憶部 6 1 に記憶されている設定値を保持し (ステップ S 6 5)、次のステップに進む。

続いて、心室収縮検出部 3 において心室の収縮が検出されたか否かが判断される(ステップ S 6 6)。この判断ステップ S 6 6 で、心室の収縮が検出されると、A V D タイマ 1 3 の計数を停止させるとともに(ステップ S 6 7)、心室収縮検出継続カウンタ 6 5 を
5 インクリメントする(ステップ S 6 8)。判断ステップ S 6 6 で心室収縮が検出されなかったと判断された場合は、A V D タイマ 1 3 がタイムアウトしているかどうか、すなわち A V D タイマ 1 3 の計数値が、A V D 選択部 6 3 が選択している第 1 A V D 記憶部 6 1 又は第 2 A V D 記憶部 6 2 の設定値を越えたか否かが判断さ
10 れる(ステップ S 6 9)。

判断ステップ S 6 9 で A V D タイマ 1 3 がタイムアウトしてないと判断された場合は、そのまま心室収縮の検出を待つが、A V D タイマ 1 3 がタイムアウトした場合には、A V D 比較部 1 5 から出力が発せられて、心室刺激部 2 からの心室刺激が行われる
15 とともに(ステップ S 7 0)、心室収縮検出継続カウンタ 6 5 がリセットされ(ステップ S 7 1)、更に、Q T 時間計時部 7 1 の計数が開始される(ステップ S 7 2)。

この状態で、Q T 時間センサ 7 0 の T 波検出部 7 2 において、T 波部分に相当する、予め定められた期間内で心室内心電図の時間微分が行われ、その微分波形から負の傾きが最大となる時点を
20 検出し(ステップ S 7 3)、Q T 時間計時部 7 1 の計時を停止させる(ステップ S 7 4)。T 波微分の負の最大値が検出され、心電図の Q T 時間が測定されると、その測定した値が図 1 1 の制御部 7 の心拍閾値制御部 1 9 に送られ、迷走神経 3 2 を刺激するための
25 心拍数閾値の上限レートが調整される(ステップ S 7 5)。

次に、図 1 1 の実施形態の心室収縮性心電図センサ 6 0 として図 1 3 に示す心電図面積センサ 7 5 を用いたときの心臓治療装置を本発明の第 8 の実施形態としてその作用を図 1 7 に基づいて説

明する。

図 1 6 におけるステップ S 5 0 ～ステップ S 7 1 まで、及びステップ S 7 5 は、図 1 6 の説明と重複するので同一符号で示し、その説明は省略する。

- 5 上述のように、判断ステップ S 6 9 において、A V D タイマ 1 3 がタイムアウトして、A V D 比較部 1 5 から出力が発せられると、心室刺激部 2 からの心室刺激が行われ(ステップ S 7 0)、かつ心室収縮検出継続カウンタ 6 5 がリセットされる (ステップ S 7 1)。
- 10 本発明の第 8 の実施形態では、生体情報の検出手段として心電図面積センサ 7 5 が用いられており、上記心室刺激が行われた後で、心電図面積センサ 7 5 の積分回路 7 6 において、心室内心電図情報の積分演算が行われる (ステップ S 7 6)。
- 15 このとき、心室内心電図は図 1 4 A に示されるように、基底電位からマイナスに触れているので積分演算結果は負の信号出力として検出される。次に負の最大値が検出されたか否かが判断され (ステップ S 7 7)、負の最大値が検出されたと判断された場合には、この負の最大値に応じて、図 1 1 の心拍閾値制御部 1 9 に出力を送り、迷走神経 3 2 を刺激するときの心拍数閾値を調整する
- 20 ようにしている (ステップ S 7 5)。

図 1 8 は、本発明の心臓治療装置の第 9 の実施形態を示すブロック構成図である。図 1 1 ～図 1 3 に示す本発明の第 7 及び第 8 の実施形態のブロック構成図と異なるところは、心室収縮性心電図センサ 6 0 の出力が心拍閾値制御部 1 9 だけでなく神経刺激パラメータテーブル記憶部 8 0 にも供給されている点である。図 1 1 のブロック図と同一部分は同一符号を付して示してある。

25

図 1 8 に示す第 9 の実施形態においても、心室収縮性心電図センサ 6 0 としては、図 1 2 及び図 1 3 に示す Q T 時間センサ 7 0

や心電図面積センサ 75 が用いられる。本例では Q T 時間センサ 70 を用いた例として説明するが、図 11 の場合と同様に、心電図面積センサ 75 を用いてもよいことはいうまでもない。

図 18 に示されるように、心室収縮性心電図センサ 60 の出力は、心拍閾値制御部 19 と神経刺激パラメータテーブル記憶部 80 に供給されている。心室収縮性心電図センサとして Q T 時間センサ 70 を用いた場合は、心室の収縮の際に測定した Q T 時間が心拍閾値制御部 19 と神経刺激パラメータテーブル記憶部 80 に送られる。この Q T 時間はすでに説明したように、患者の交感神経の興奮度と密接な関係を持っているため、この Q T 時間に応じて神経刺激を行うパラメータ、例えば、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数及びこれらの適当な組み合わせを決定するのである。すなわち、測定した Q T 時間から交感神経の興奮が激しいと判断される場合に、より強い予防効果を期待して、迷走神経の興奮を強める刺激パラメータ値、あるいは組み合わせを選択する構成とする。

本例では上記 Q T 時間等の生体情報に応じて、神経刺激パラメータを制御するとともに、迷走神経刺激を行う心拍数の閾値を生体情報に応じて調整することができ、患者の状態に応じてよりきめ細かく神経刺激をおこなうことができる。

図 19 は、図 18 に示す第 9 の実施形態を説明するためのフロー図である。図 16 のフロー図と略同じであり、違いはステップ S 74 (Q T 時間タイマストップ) とステップ S 75 (心拍数閾値調整) の間に、神経刺激パラメータ設定のためのステップ S 78 が付加されている点である。

これにより、本発明の第 9 の実施形態は、患者の生体情報に応じて、迷走神経を刺激する際の心拍数閾値 (上限レート) の調整

と、神経刺激の際のパルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数などをきめ細かく選定することができることになる。

5 なお、神経刺激パラメータの制御は、心室収縮性心電図センサを用いたものに限定されず、第1～第6の実施形態において、本例と同様に、各センサ出力を神経刺激パラメータテーブル記憶部に供給することによって実現可能である。

10 以上、本発明の心臓治療装置について、第1～第9の複数の実施形態についてブロック図、フロー図に基づいて説明したが、本発明は、これらの実施の形態にとどまらず、交感神経の興奮度を示すさまざまな生体情報を検出し、心拍数閾値の調整を行うことが可能であり、また、心拍数閾値の調整と神経刺激パラメータを同時に制御して、患者の状況に応じてきめ細かな迷走神経の刺激を行うことが可能である。

15 なお、上述した各実施形態においては、心拍計測手段は、心拍数を計測するものとして説明したが、これを心拍間隔に置き換えることも可能である。すなわち、心拍数とは、1分間当たりの心拍の回数であるが、これは連続する2回の心拍の間隔から算出可能である。具体的には、心拍数（回／分）をA、心拍間隔（秒）
20 をBとすると、両者は以下のような関係となる。

$$A = 60 / B \quad (\text{数1})$$

25 なお、Bとしては、連続する2回の心拍の間隔だけでなく、3回以上の心拍の間隔の平均値を用いることもできる。数1に示すように心拍数Aと心拍間隔Bとは反比例するため、実施形態における心拍閾値は、心拍数の場合は上限、心拍間隔の場合は下限として扱う。

以上述べたように、本発明によれば、運動やストレスによる患者の交感神経の興奮度をさまざまな生体情報によって知り、その

興奮度に応じて適切できめ細かに迷走神経の刺激を行うことができるため、神経刺激による副作用や心拍数が低下しすぎることの回避、消費電力節約等の甚大な効果が得られる。

請求の範囲

1. 迷走神経を刺激する神経刺激信号を発生する神経刺激手段と、

前記神経刺激手段により前記迷走神経を刺激する際の心拍閾値を設定する心拍閾値制御手段と、

心臓の活動を計測する心拍計測手段と、

前記心拍計測手段の出力と前記心拍閾値とを比較する心拍比較手段と、

生体情報を感知するセンサ手段と、

10 前記心拍閾値制御手段は前記センサ手段の出力に応答して前記心拍閾値を制御することを特徴とする心臓治療装置。

2. 前記心臓の活動の計測が心拍数の計測であり、前記心拍数が、前記心拍閾値を超える場合に前記神経刺激手段が前記神経刺激信号を発生する請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

15 3. 前記心臓の活動の計測は心拍間隔の計測であり、前記心拍間隔が、前記心拍閾値を下回る場合に前記神経刺激手段が前記神経刺激信号を発生する請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

4. 更に前記センサ手段の出力に応答して前記神経刺激信号のパラメータを制御する神経刺激信号制御手段を備えることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

25 5. 前記神経刺激信号のパラメータが、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数、の少なくとも1つ、もしくはこれらの中から選ばれた複数の組み合わせであることを特徴とする請求の範囲第4項に記載の心臓治療装置。

6. 前記センサ手段が、心室の収縮性を検出するものであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

7. 前記心室の収縮性が、QT時間、心電図面積、前駆出時間、

一回拍出量、心室圧力のいずれかであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

8. 前記センサ手段が体動をセンシングするものであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

5 9. 前記センサ手段が、呼吸をセンシングするものであることを特徴とする請求の範囲第1項のいずれかに記載の心臓治療装置。

10. 前記センサ手段が、血液をセンシングするものであることを特徴とする請求の範囲第1項に記載の心臓治療装置。

10 11. 迷走神経を刺激する神経刺激信号を発生する神経刺激手段と、

前記神経刺激手段により前記迷走神経を刺激する際の心拍閾値を設定する心拍閾値制御手段と、

心房の活動を計測する心拍計測手段と、

前記心拍計測手段の出力と前記心拍閾値とを比較する手段と、

15 心室の収縮性を感知するセンサ手段と、

前記心房の活動に応答して計時を開始する房室遅延時間計測手段と、

前記房室遅延時間計測手段の出力が所定の設定値を超えたときに心室の刺激を行う出力を発する房室遅延時間比較手段と、

20 前記センサ手段は、前記心室刺激に伴って前記心室の収縮性の検出を行い、前記心拍閾値制御手段は該センサ手段の出力に応答して前記心拍閾値を制御することを特徴とする心臓治療装置。

12. 前記心房の活動の計測が心房の心拍数の計測であり、前記心拍数が前記心拍閾値を超過する場合に前記神経刺激手段が前記神経刺激信号を発生することを特徴とする請求の範囲第11項
25 に記載の心臓治療装置。

13. 前記心房の活動の計測が心拍間隔の計測であり、前記心拍間隔が前記心拍閾値を下回る場合に前記神経刺激手段が前記神

経刺激信号を発生する請求の範囲第 1 1 項に記載の心臓治療装置。

1 4. 前記心室の収縮性を感知するセンサ手段が、心電図センサであることを特徴とする請求の範囲第 1 1 項に記載の心臓治療装置。

5 1 5. 前記心電図センサが Q T 時間センサ又は心電図面積センサのいずれかであることを特徴とする請求の範囲第 1 4 項に記載の心臓治療装置。

1 6. 更に前記センサ手段の出力に応答して前記神経刺激信号のパラメータを制御する神経刺激信号制御手段を備えることを特徴とする請求の範囲第 1 1 項に記載の心臓治療装置。

1 7. 前記神経刺激信号のパラメータが、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数少なくとも 1 つ、もしくはこれらの中から選ばれる複数の組み合わせである請求の範囲第 1 6 項に記載の心臓治療装置。

1 8. 生体情報を感知するステップと、
心臓の活動を計測する心拍計測ステップと、
前記心拍計測結果を心拍閾値と比較する心拍比較ステップと、
前記心拍比較ステップにより、前記心臓の活動が前記心拍閾値よりも早いと判断された場合に迷走神経を刺激するステップと、
を有し、

前記生体情報出力に応答して前記心拍閾値を変更するステップを有することを特徴とする心臓治療方法。

1 9. 前記心臓の活動の計測が、心拍数の計測であり、前記心拍数が前記心拍閾値を超える場合に前記神経刺激信号を発生する請求の範囲第 1 8 項に記載の心臓治療方法。

2 0. 前記心臓の活動の計測は、心拍間隔の計測であり、前記心拍間隔が、前記心拍閾値を下回る場合に前記神経刺激信号を発

生する請求の範囲第 18 項に記載の心臓治療方法。

21. 前記生体情報が、心室の収縮性である請求の範囲第 18 項に記載の心臓治療方法。

22. 前記心室の収縮性が、QT 時間、心電図面積、前駆出時間、一回拍出量、心室圧力のいずれかである請求の範囲第 21 項に記載の心臓治療方法。

23. 前記生体情報は患者の体動である請求の範囲第 18 項に記載の心臓治療方法。

24. 前記生体情報は患者の呼吸に関するものである請求の範囲第 18 項に記載の心臓治療方法。

25. 前記生体情報は患者の血液に関するものである請求の範囲第 18 項に記載の心臓治療方法。

26. 更に前記生体情報に応答して前記神経刺激信号のパラメータを制御するようにした請求の範囲第 18 項に記載の心臓治療方法。

27. 前記神経刺激信号のパラメータが、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数、の少なくとも 1 つ、もしくはこれらの中から選ばれる複数の組み合わせである請求の範囲第 26 項に記載の心臓治療方法。

28. 心房の活動を計測して心拍を計測するステップと、
前記心拍計測結果を心拍閾値と比較する心拍比較ステップと、
前記心拍比較ステップにより、前記心房の活動が前記心拍閾値より早いと判断された場合に迷走神経を刺激するステップと、
心室の収縮性をセンシングするステップと、

前記心房の活動に応答して房室遅延時間の計時を開始するステップと、

前記計時された房室遅延時間が所定の設定値を超えたかどうか

かを比較し、前記所定の設定値を超えたときに心室の刺激を行うステップと、

前記心室刺激に伴って前記心室の収縮性の検出を行うステップと、

- 5 前記心室の収縮性の情報に応答して前記心拍閾値を変更するステップを有することを特徴とする心臓治療方法。

29. 前記心房の活動の計測が、心拍数の計測であり、前記心拍数が前記心拍閾値を超える場合に前記神経刺激信号を発生する請求の範囲第28項に記載の心臓治療方法。

- 10 30. 前記心房の活動の計測は、心拍間隔の計測であり、前記心拍間隔が前記心拍閾値を下回る場合に前記神経刺激信号を発生する請求の範囲第28項に記載の心臓治療方法。

31. 前記心室の収縮性をセンシングするステップが心電図センサによって行われる請求の範囲第28項に記載の心臓治療方法。

- 15 32. 前記心電図センサがQT時間センサ又は心電図面積センサのいずれかである請求の範囲第31項に記載の心臓治療方法。

33. 更に前記センサの出力に応答して前記神経刺激信号のパラメータを制御するようにした請求の範囲第32項に記載の心臓治療方法。

- 20 34. 前記神経刺激信号のパラメータが、パルス間周期、パルス幅、パルス数、パルス電圧、パルス電流、ディレイ時間、休止時間、繰返回数少なくとも1つ、もしくはこれらの中から選ばれる複数の組み合わせである請求の範囲第33項に記載の心臓治療方法。

FIG. 1

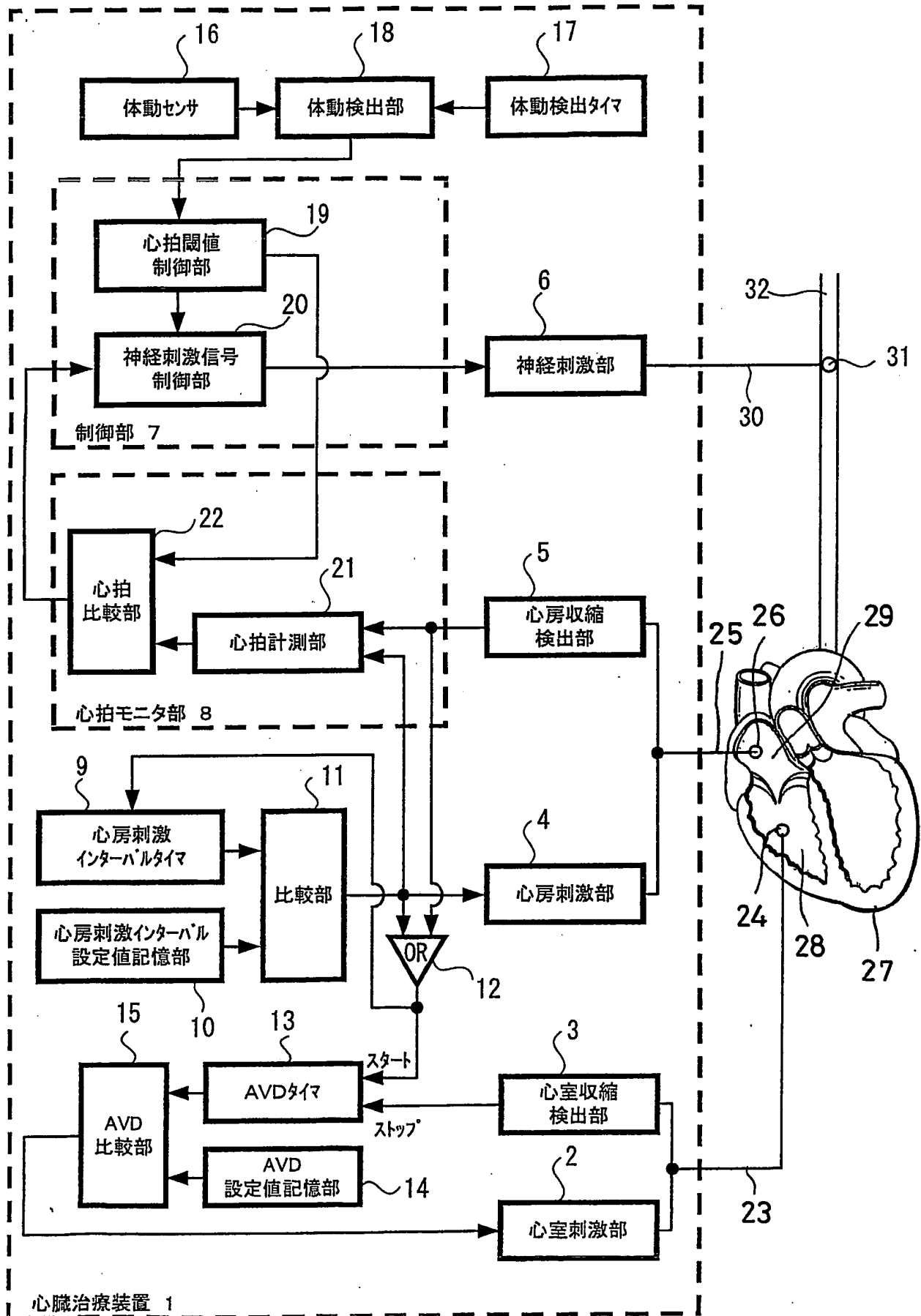


FIG. 2

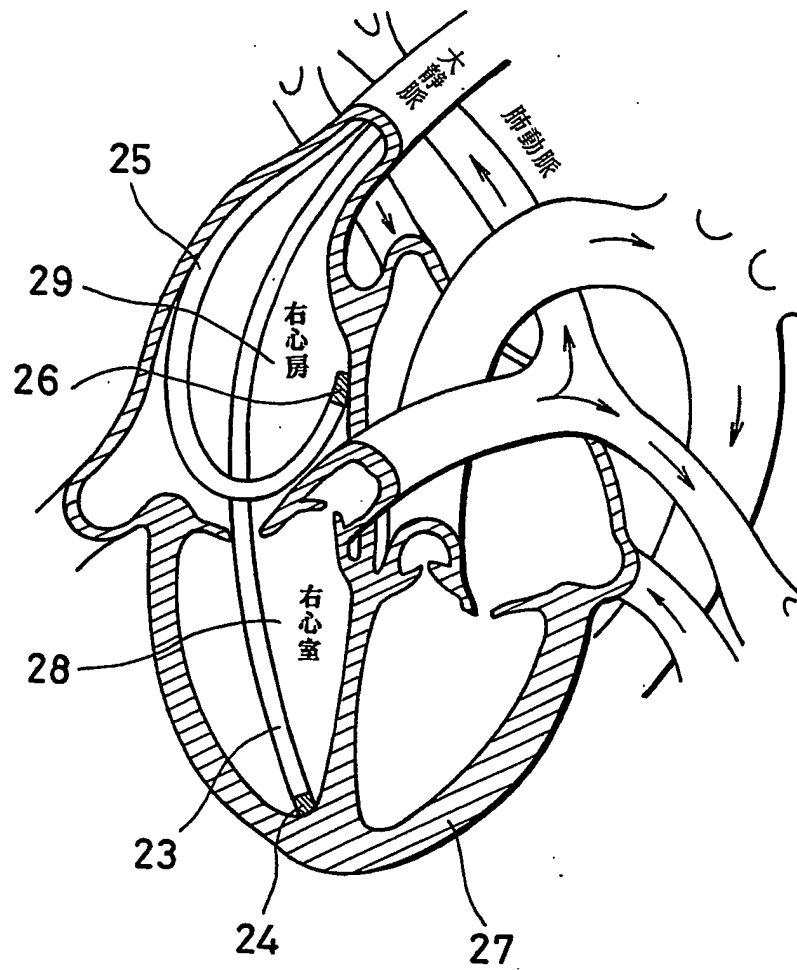
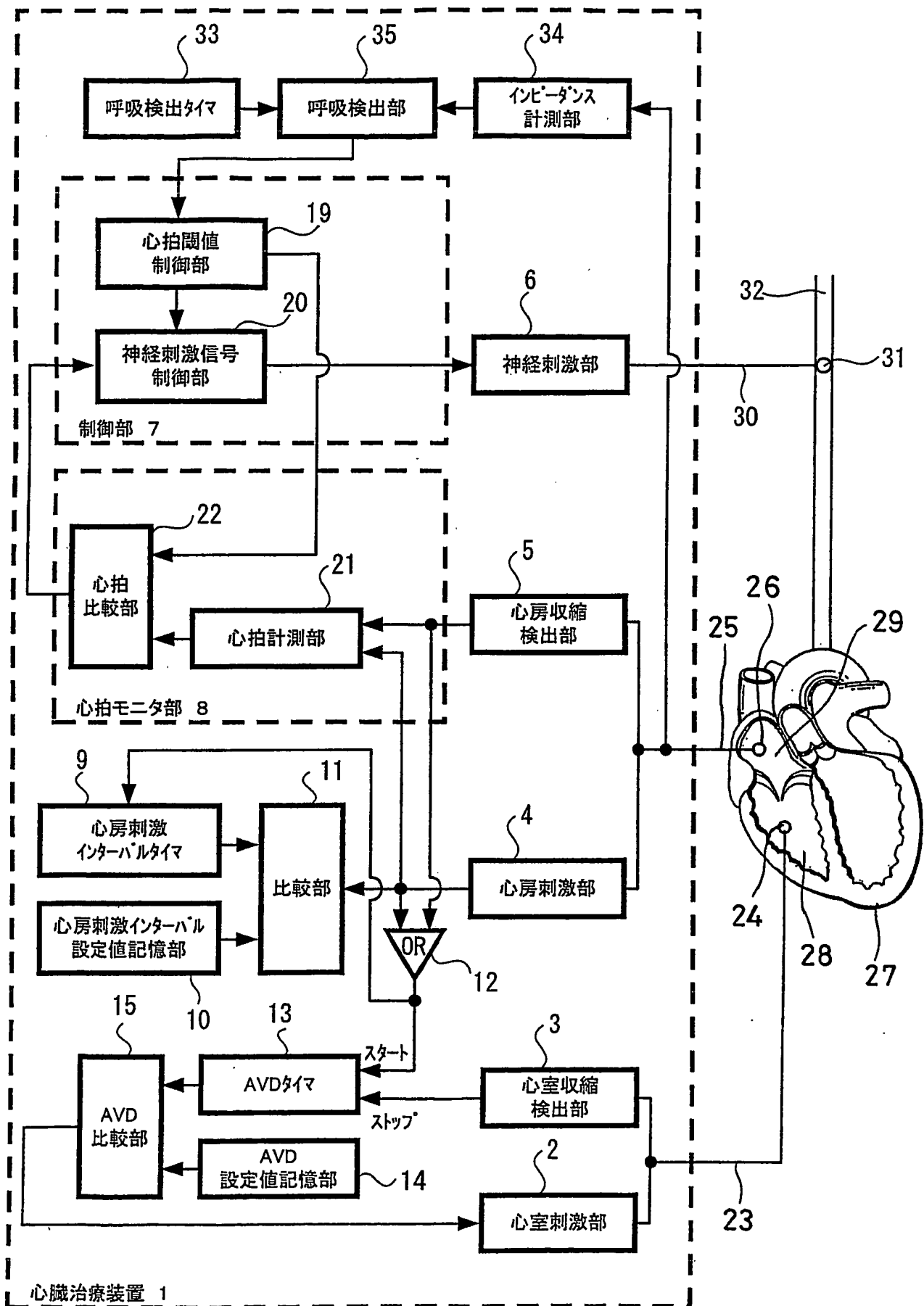


FIG. 3



[illegible]

FIG. 5

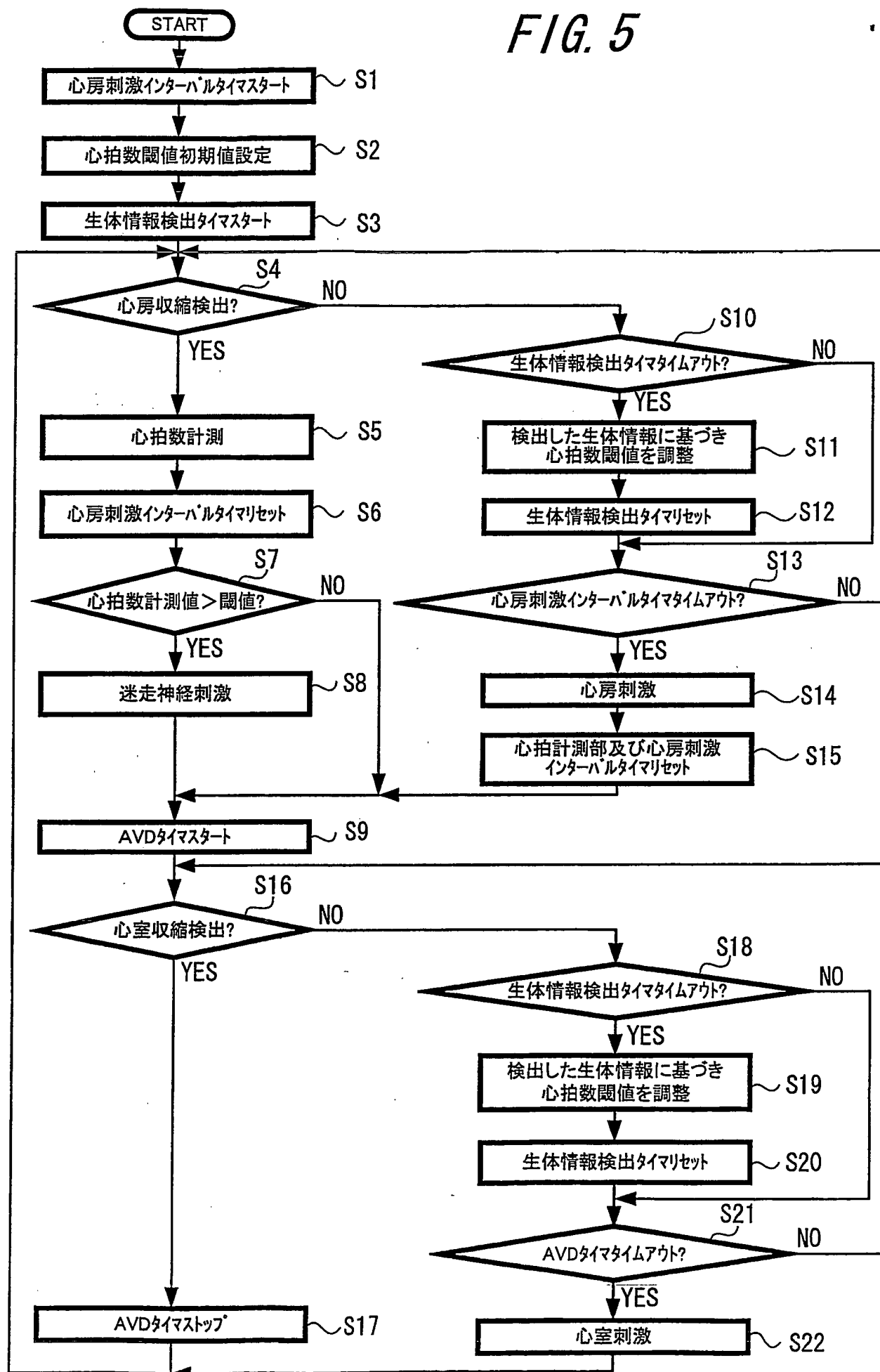


FIG. 6

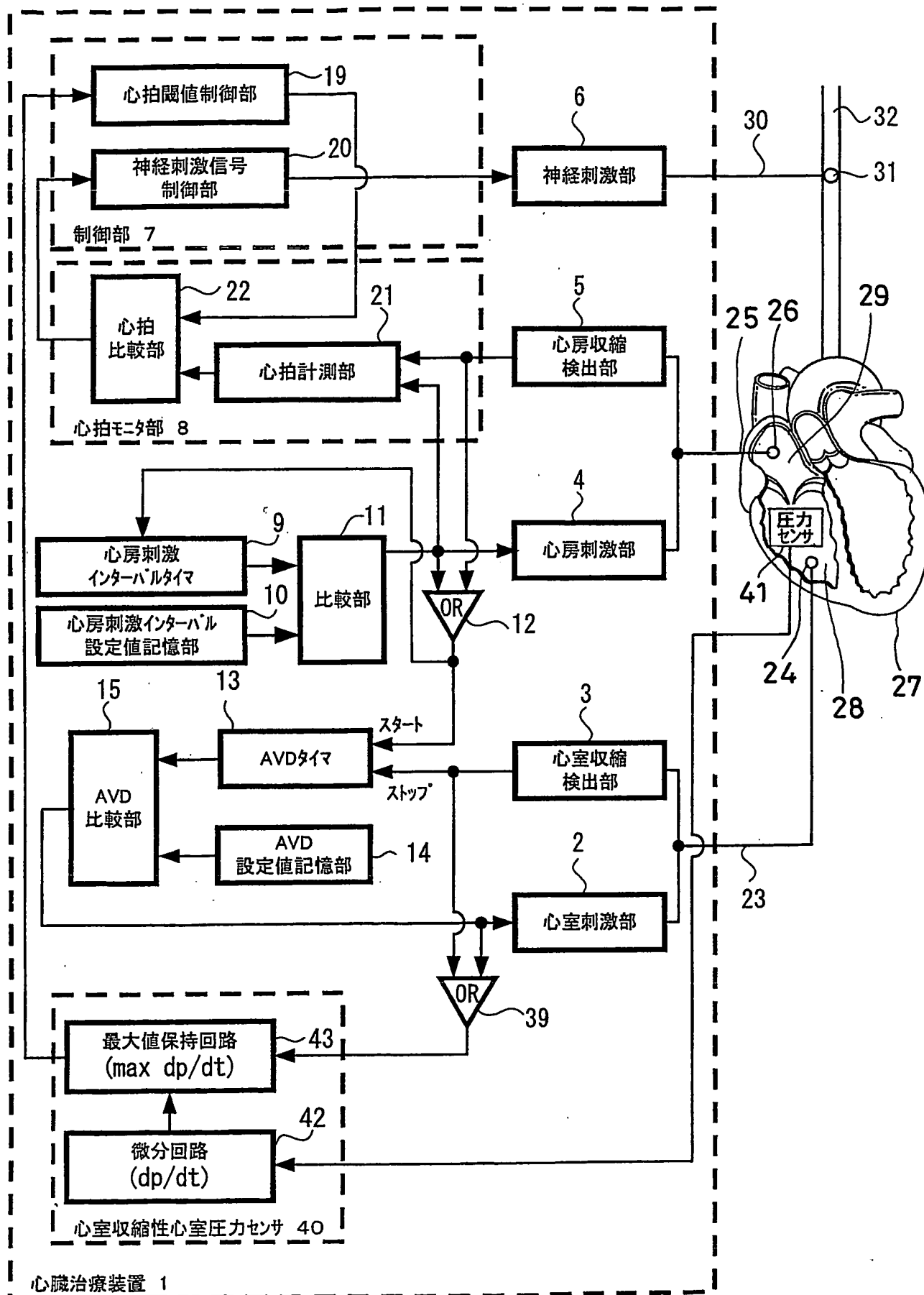


FIG. 7

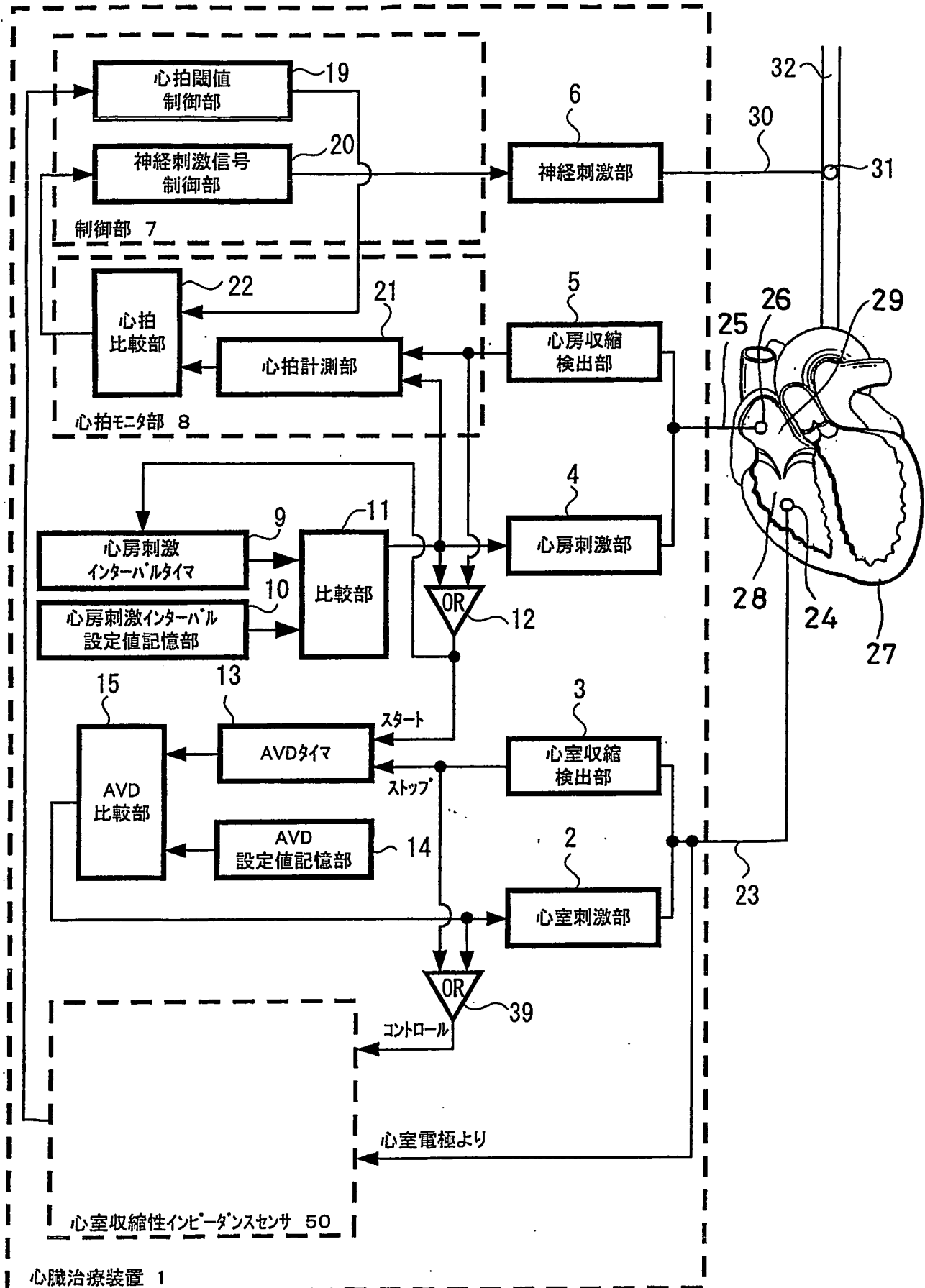


FIG. 8

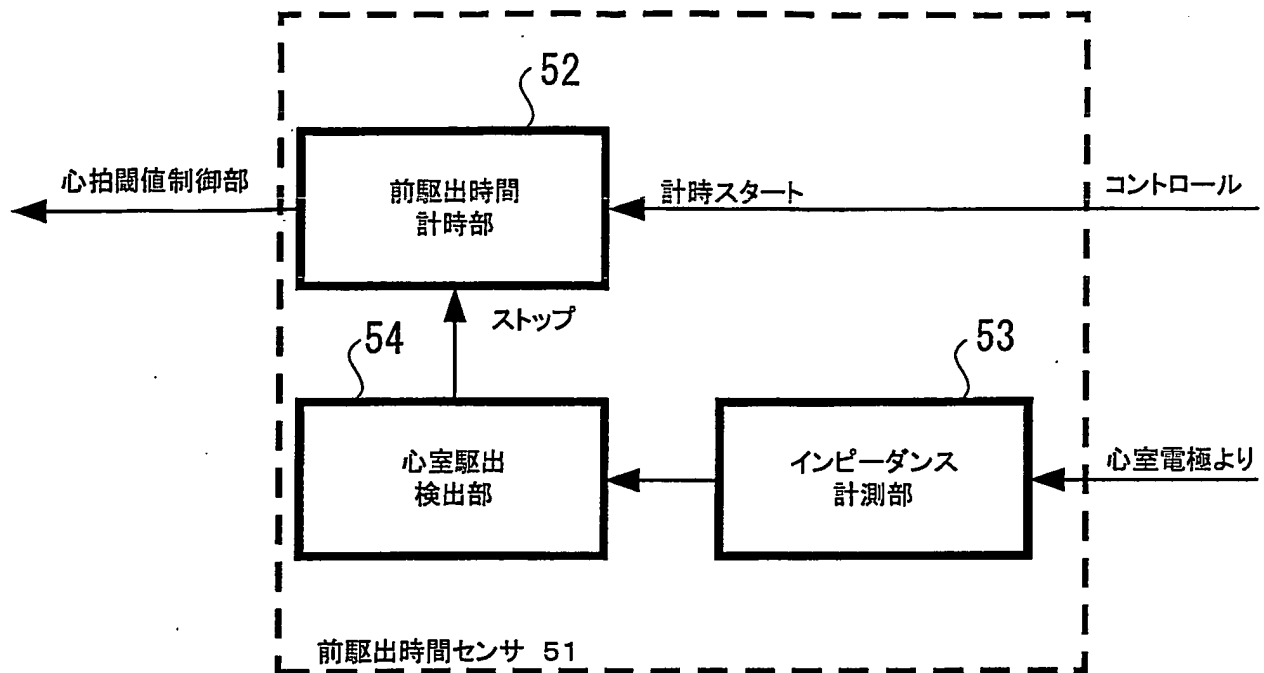


FIG. 9

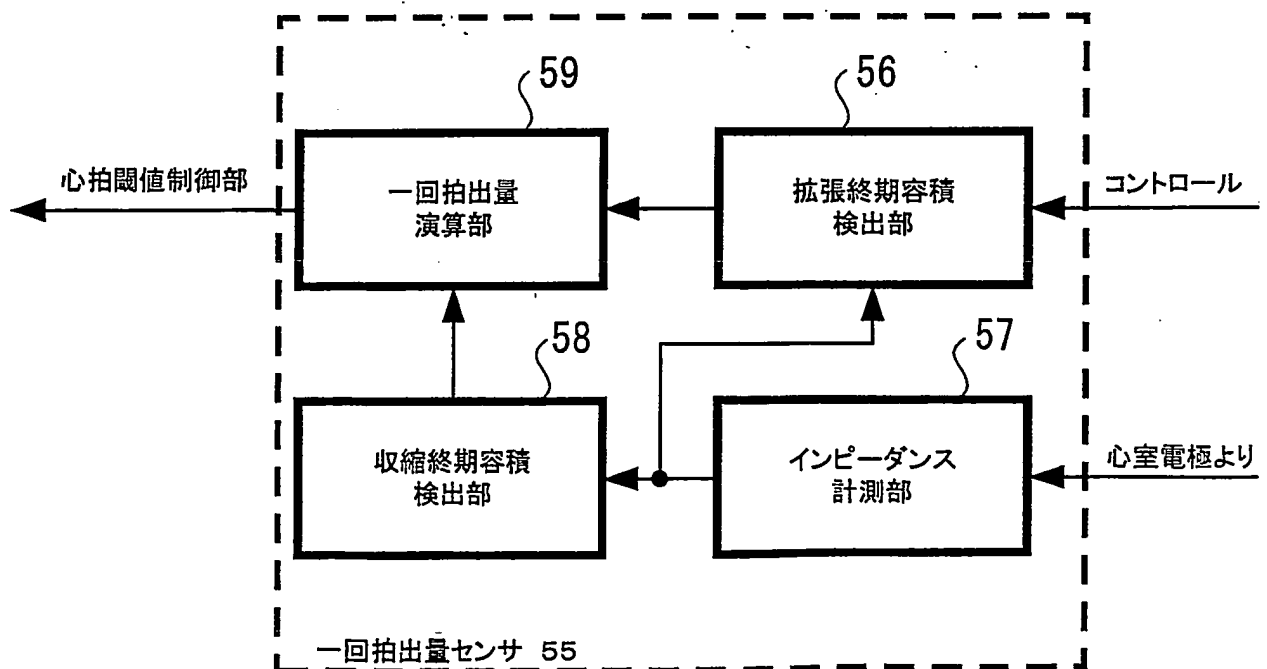


FIG. 10

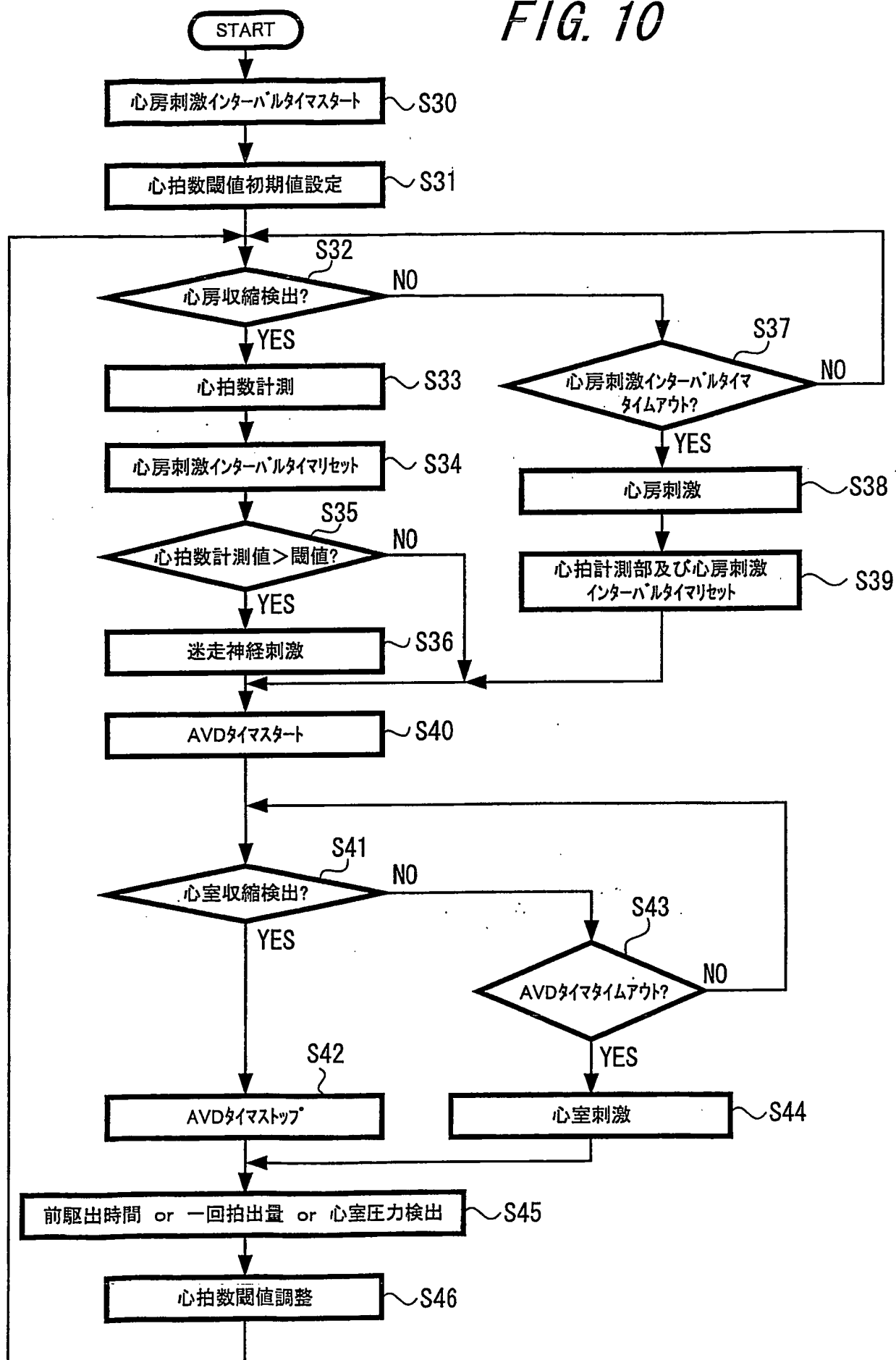


FIG. 11

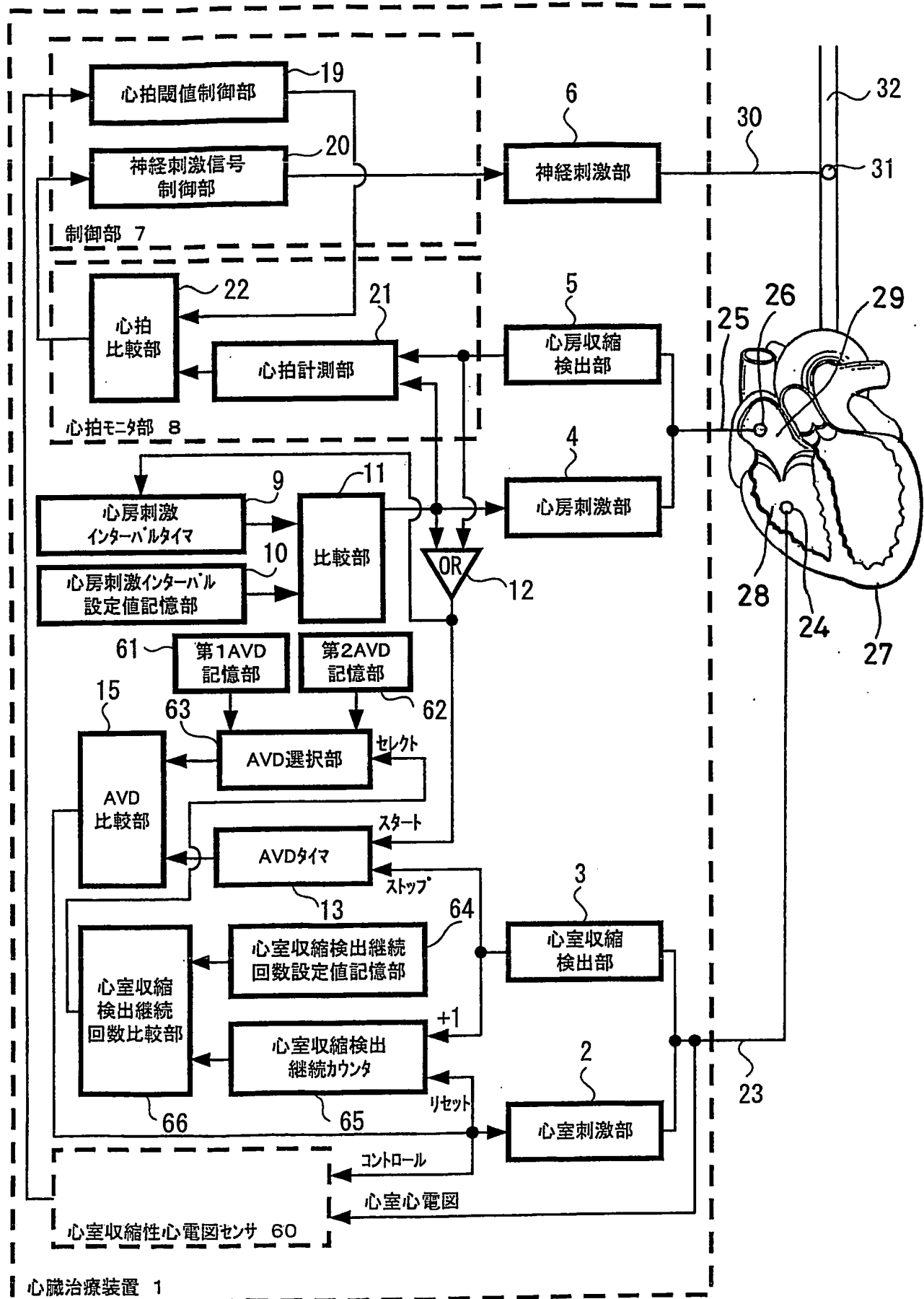


FIG. 12

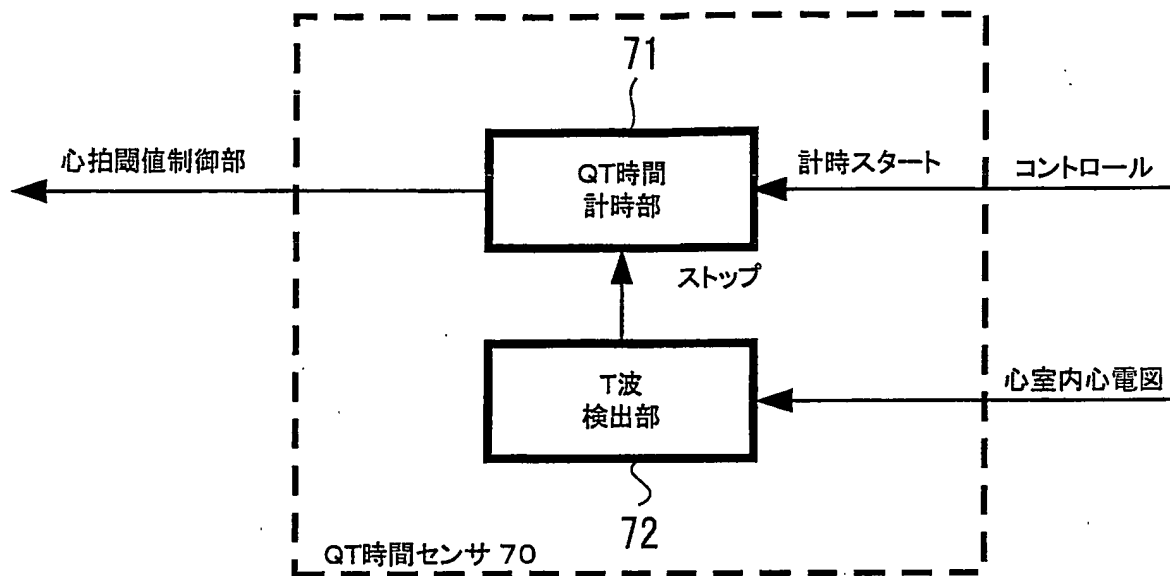


FIG. 13

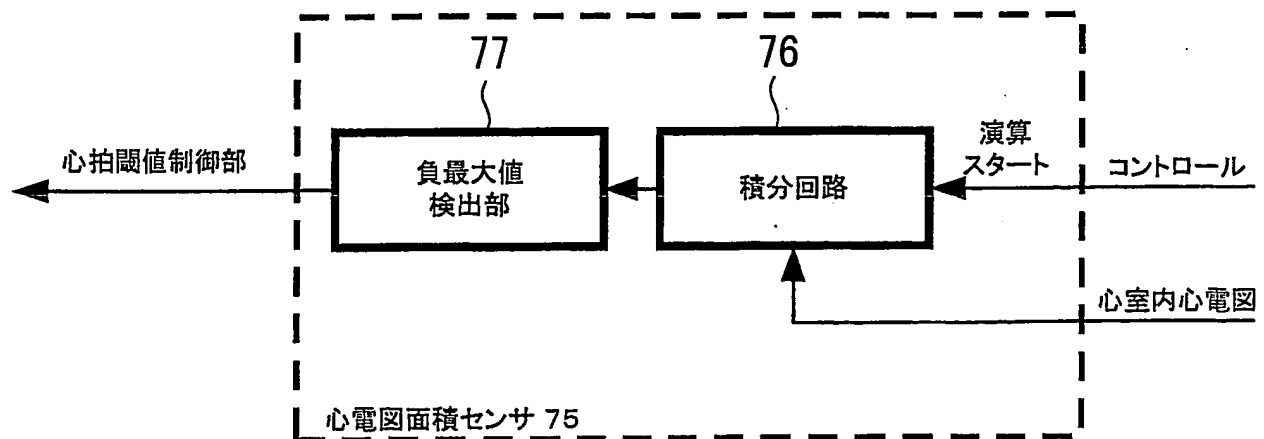


FIG. 14A

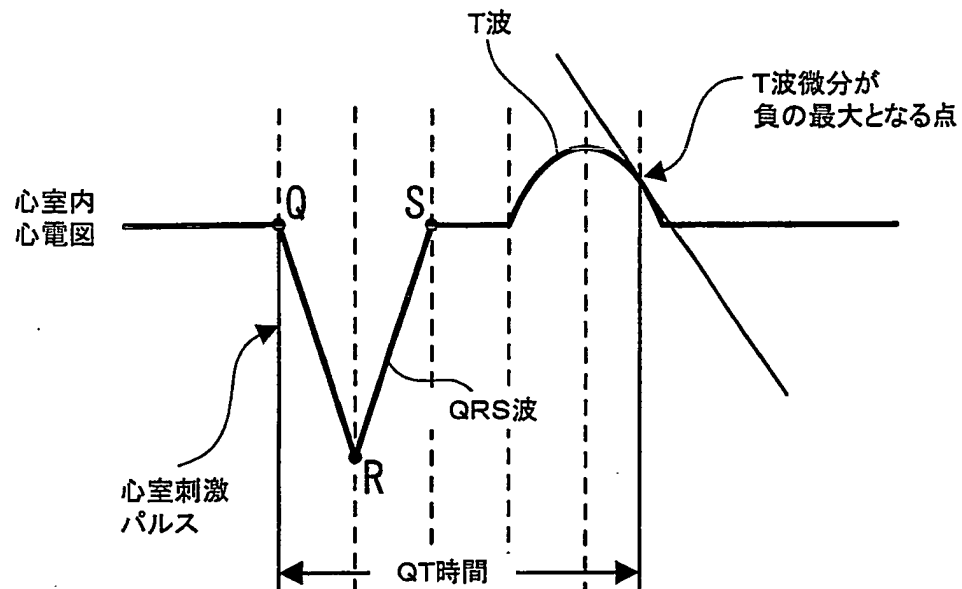


FIG. 14B

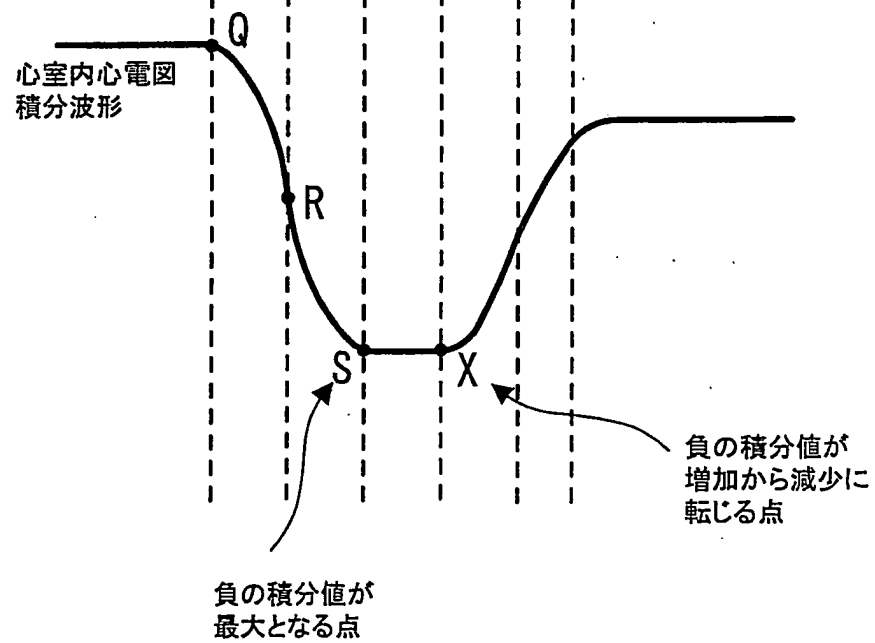


FIG. 15

QT間隔と心拍数閾値の関係

QT間隔	心拍数閾値(回／分)
$\sim 0.9 \times QT_{normal}$	100
$0.9 \times QT_{normal}$	90
$0.8 \times QT_{normal}$	80
$0.7 \times QT_{normal}$	75
$0.6 \times QT_{normal}$	70

 $QT_{normal} = \sim 400\text{msec}$

FIG. 16

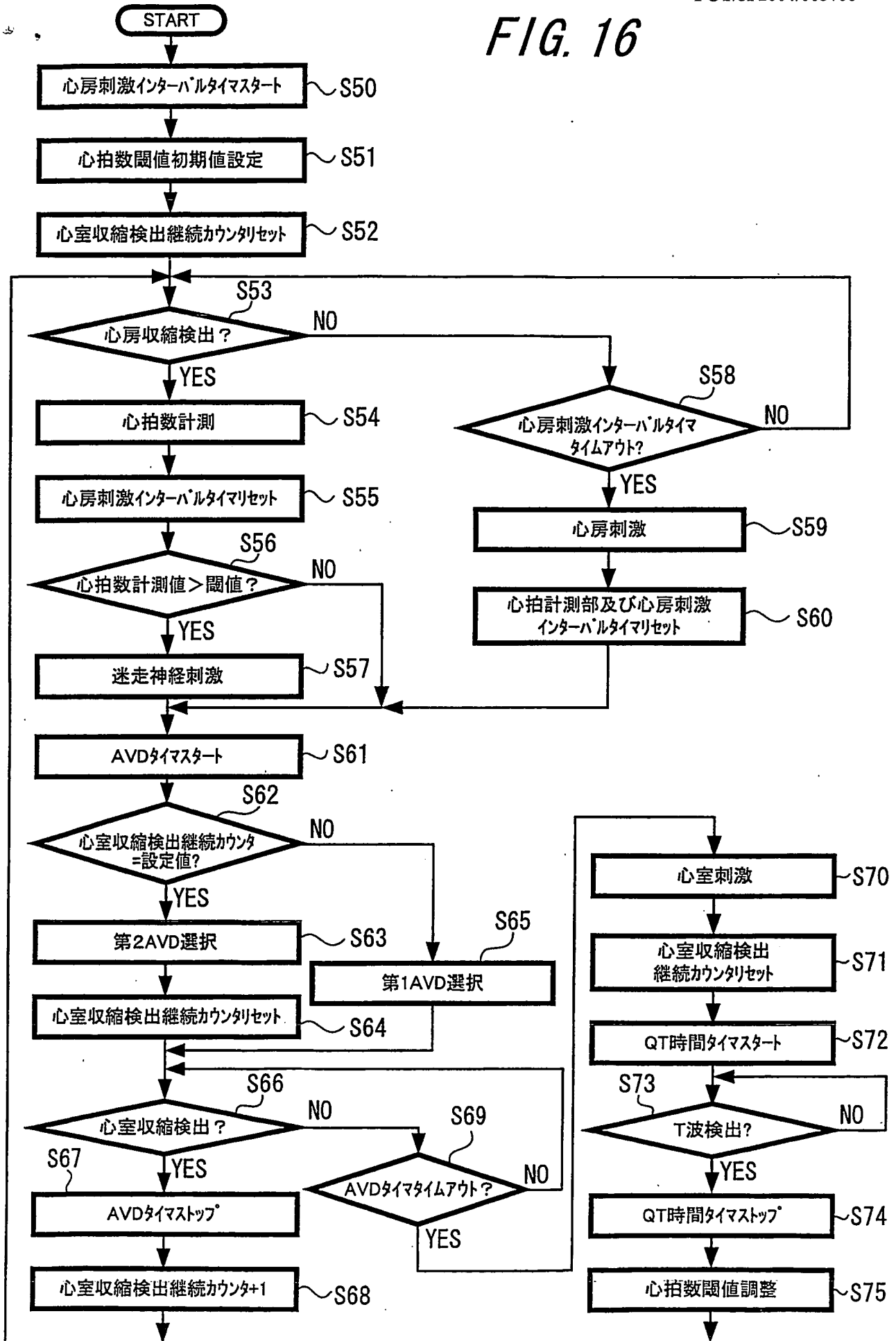


FIG. 18

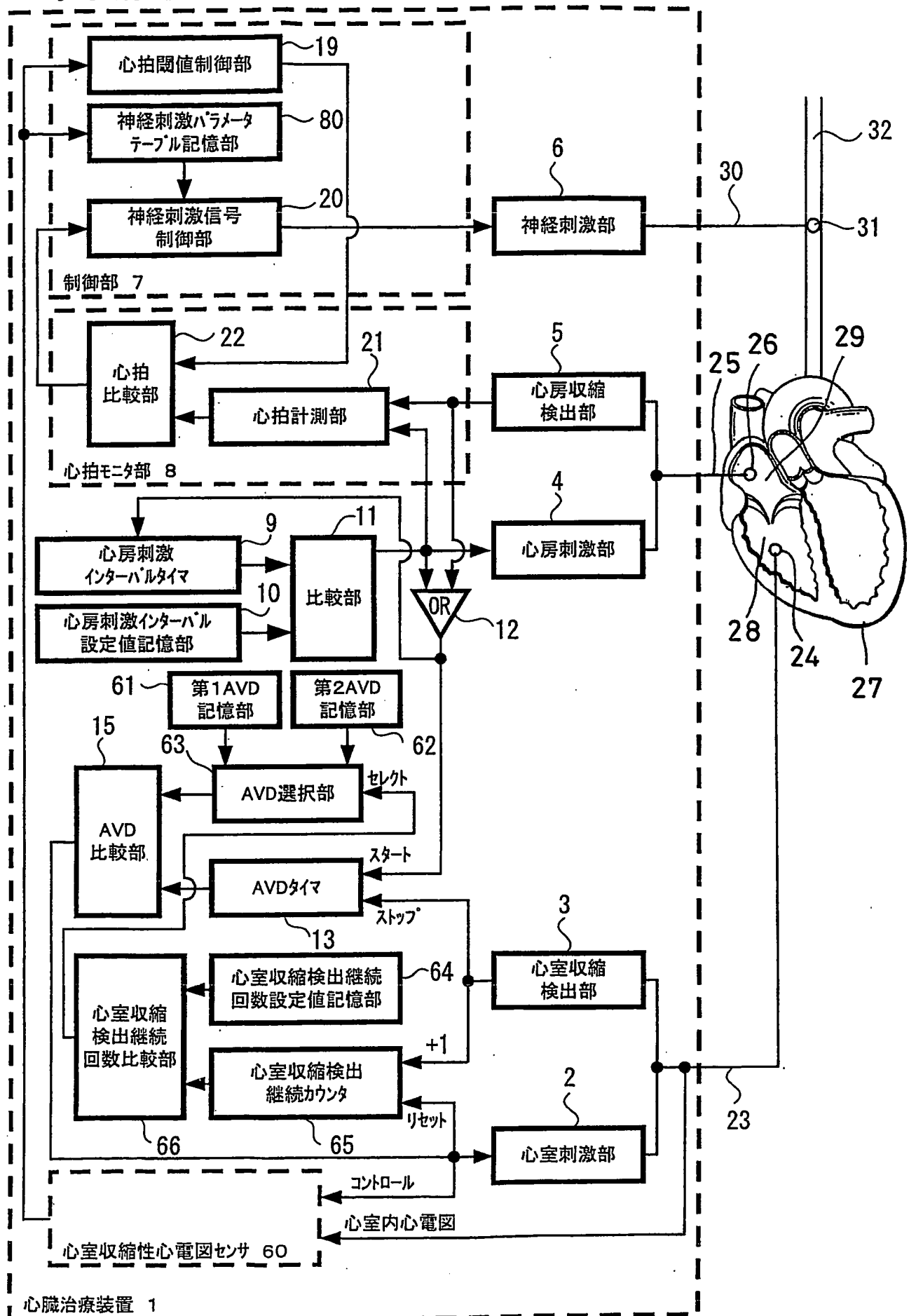


FIG. 19

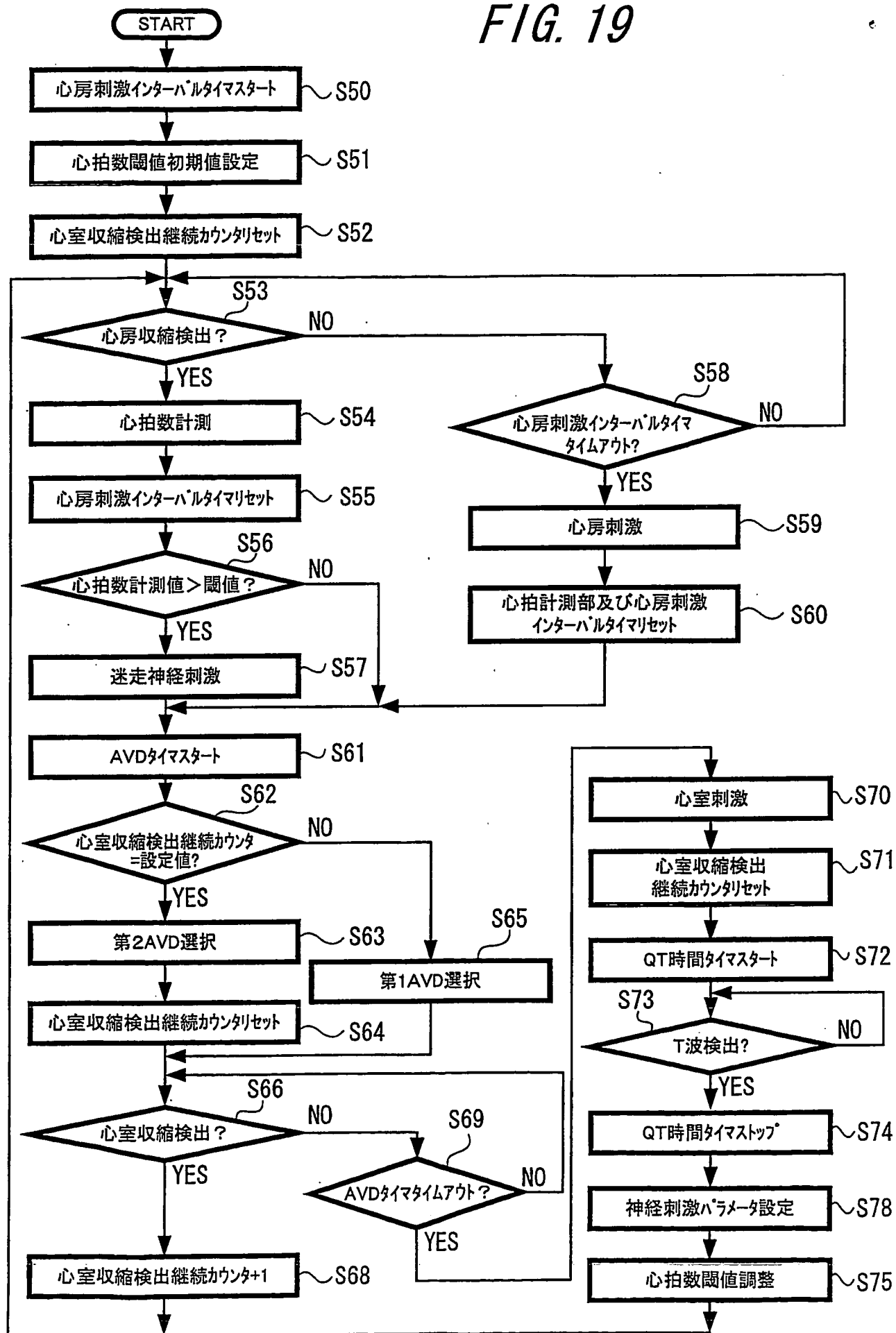
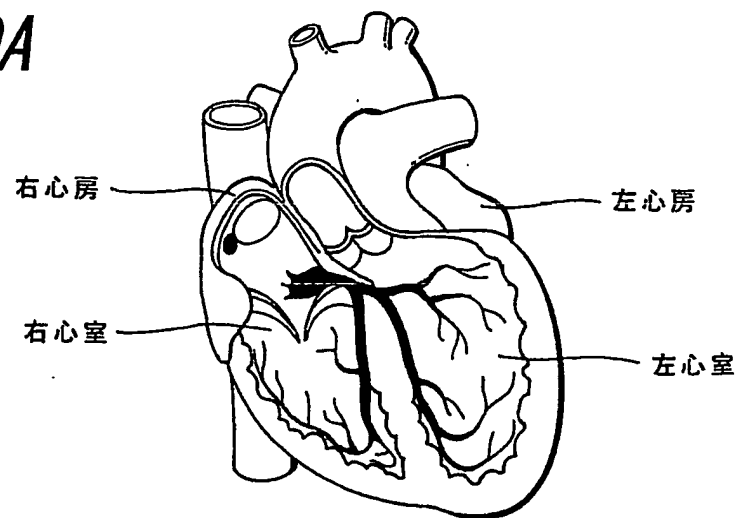
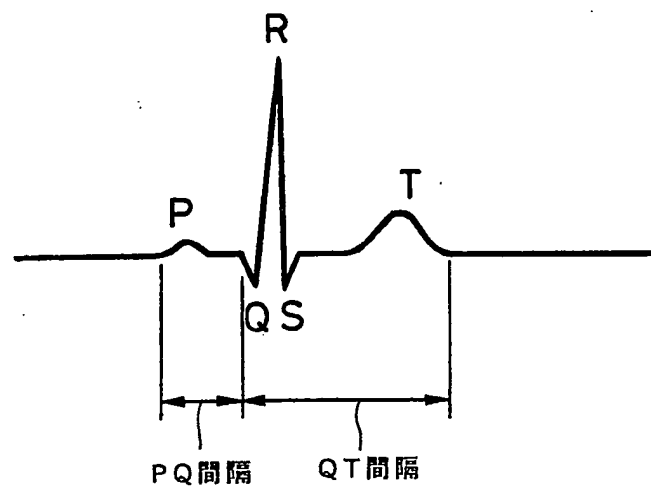


FIG. 20A*FIG. 20B*

引用符号の説明

- 1 . . . 心臓治療装置
- 2 . . . 心室刺激部
- 3 . . . 心室収縮検出部
- 4 . . . 心房刺激部
- 5 . . . 心房収縮検出部
- 6 . . . 神経刺激部
- 7 . . . 制御部
- 8 . . . 心拍モニタ部
- 9 . . . 心房刺激インターバルタイマ
- 10 . . . 心房刺激インターバル設定値記憶部
- 13 . . . A V D タイマ
- 14 . . . A V D 設定値記憶部
- 19 . . . 心拍閾値制御部
- 20 . . . 神経刺激信号制御部
- 21 . . . 心拍計測部
- 22 . . . 心拍比較部
- 23 . . . 心室電極リード
- 24 . . . 心室刺激／検出電極
- 25 . . . 心房電極リード
- 26 . . . 心房刺激／検出電極
- 27 . . . 心臓
- 30 . . . 神経電極リード
- 31 . . . 神経刺激電極
- 32 . . . 迷走神経

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003766

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61N1/39, 1/365

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61N1/39, 1/365

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 8-38626 A (Pacesetter AB.), 13 February, 1996 (13.02.96), Full text; Figs. 1 to 4 & EP 688577 A1	1-6, 8-17
A	JP 8-52121 A (Pacesetter AB.), 27 February, 1996 (27.02.96), Full text; Figs. 1 to 4 & EP 688578 A1 & US 5658318 A1	1-6, 8-17
A	US 6473644 B1 (Cyberonics, INC.), 29 October, 2002 (29.10.02), & WO 01/026729 A1 & EP 1224006 A & JP 2003-511163 A	1-6, 8-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 June, 2004 (15.06.04)Date of mailing of the international search report
29 June, 2004 (29.06.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/003766

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 62-137068 A (Raul Chirife), 19 June, 1987 (19.06.87), & EP 219943 A2 & US 4719921 A1	6
A	JP 11-319119 A (Kabushiki Kaisha Kajio Pacing Research Laboratory), 24 November, 1999 (24.11.99), (Family: none)	8-10

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-34

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 18-34 relate to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and relate to a subject matter not required to be searched by this International Searching Authority under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

2. ☒ Claims Nos.: 7

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

In claim 7, there is a passage "the contractility of the ventricle.... However there is no passage "the contractility of the ventricle...." in claim 1. Therefore the constituent feature of claim 7 is unclear.

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61N1/39, 1/365

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61N1/39, 1/365

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 8-38626 A (ペースセッター アクチボラゲット) 1996.02.13 全文, 第1-4図 & EP 688577 A1	1-6, 8-17
A	JP 8-52121 A (ペースセッター アクチボラゲット) 1996.02.27 全文, 第1-4図 & EP 688578 A1 & US 5658318 A1	1-6, 8-17

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

15.06.2004

国際調査報告の発送日

29.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

北村 英隆

3E

9328

電話番号 03-3581-1101 内線 6390

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	US 6473644 B1 (Cyberonics, INC.,) 2002. 10. 29 & WO 01/026729 A1 & EP 1224006 A & JP 2003-511163 A	1-6, 8-17
A	JP 62-137068 A (ラウル・チリフェ) 1987. 06. 19 & EP 219943 A2 & US 4719921 A1	6
A	JP 11-319119 A (株式会社カージオペーシングリサ ーチ・ラボラトリー) 1999. 11. 24 (ファミリーなし)	8-10

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-34 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲第18-34項は、手術又は治療による人体の処置方法に該当し、PCT 17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☒ 請求の範囲 7 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
請求の範囲第7項に「前記心室の収縮性が」と記載されているが、請求の範囲第1項には「心室の収縮性」に関する記載はなく、よって構成が不明確となっている。
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。